

**Vergiftungen durch den Verzehr
von gift- und/oder toxischen
Fischen und Muscheln**

Edeltraud Feneis

1989

Disbui. München

1989





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Tox-Center e.V. München
Leiter: Dr. med. Dr. med. habil. Max Daunderer

vorgelegt über Prof. Dr. A. Schmid
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

VERGIFTUNGEN DURCH DEN VERZEHR VON GIFT- UND/ODER
TOXINHALTIGEN FISCHEN UND MUSCHELN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von
Edeltraud Feneis

aus
Neustadt/Donau

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse
Referent: Univ.-Prof. Dr. A. Schmid
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. W. Ahne

Tag der Promotion: 24. Februar 1989

Verzeichnis

Nr.	Titel	Blätter
1	Verzeichnis	1
2	Verzeichnis	2
3	Verzeichnis	3
4	Verzeichnis	4
5	Verzeichnis	5
6	Verzeichnis	6
7	Verzeichnis	7
8	Verzeichnis	8
9	Verzeichnis	9
10	Verzeichnis	10
11	Verzeichnis	11
12	Verzeichnis	12
13	Verzeichnis	13
14	Verzeichnis	14
15	Verzeichnis	15
16	Verzeichnis	16
17	Verzeichnis	17
18	Verzeichnis	18
19	Verzeichnis	19
20	Verzeichnis	20
21	Verzeichnis	21
22	Verzeichnis	22
23	Verzeichnis	23
24	Verzeichnis	24
25	Verzeichnis	25
26	Verzeichnis	26
27	Verzeichnis	27
28	Verzeichnis	28
29	Verzeichnis	29
30	Verzeichnis	30
31	Verzeichnis	31
32	Verzeichnis	32
33	Verzeichnis	33
34	Verzeichnis	34
35	Verzeichnis	35
36	Verzeichnis	36
37	Verzeichnis	37
38	Verzeichnis	38
39	Verzeichnis	39
40	Verzeichnis	40
41	Verzeichnis	41
42	Verzeichnis	42
43	Verzeichnis	43
44	Verzeichnis	44
45	Verzeichnis	45
46	Verzeichnis	46
47	Verzeichnis	47
48	Verzeichnis	48
49	Verzeichnis	49
50	Verzeichnis	50
51	Verzeichnis	51
52	Verzeichnis	52
53	Verzeichnis	53
54	Verzeichnis	54
55	Verzeichnis	55
56	Verzeichnis	56
57	Verzeichnis	57
58	Verzeichnis	58
59	Verzeichnis	59
60	Verzeichnis	60
61	Verzeichnis	61
62	Verzeichnis	62
63	Verzeichnis	63
64	Verzeichnis	64
65	Verzeichnis	65
66	Verzeichnis	66
67	Verzeichnis	67
68	Verzeichnis	68
69	Verzeichnis	69
70	Verzeichnis	70
71	Verzeichnis	71
72	Verzeichnis	72
73	Verzeichnis	73
74	Verzeichnis	74
75	Verzeichnis	75
76	Verzeichnis	76
77	Verzeichnis	77
78	Verzeichnis	78
79	Verzeichnis	79
80	Verzeichnis	80
81	Verzeichnis	81
82	Verzeichnis	82
83	Verzeichnis	83
84	Verzeichnis	84
85	Verzeichnis	85
86	Verzeichnis	86
87	Verzeichnis	87
88	Verzeichnis	88
89	Verzeichnis	89
90	Verzeichnis	90
91	Verzeichnis	91
92	Verzeichnis	92
93	Verzeichnis	93
94	Verzeichnis	94
95	Verzeichnis	95
96	Verzeichnis	96
97	Verzeichnis	97
98	Verzeichnis	98
99	Verzeichnis	99
100	Verzeichnis	100

Meinem Mann Bernhard
und
meiner Tochter Charlotte

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Fischvergiftung durch Quecksilber	7
2. 1. Beschaffenheit	7
2. 2. Vorkommen	7
2. 3. Wirkungscharakter	10
2. 4. Toxizität	11
2. 5. Nachweis	12
2. 6. Diagnose	15
2. 7. Symptome	15
2. 8. Pathologische Befunde	18
2. 9. Therapie	18
2.10. Gesetzliche Maßnahmen	19
2.11. Literatur	20
3. Fischvergiftung durch Clostridium botulinum	23
3. 1. Name	23
3. 2. Beschaffenheit	23
3. 3. Vorkommen	24
3. 4. Wirkungscharakter	28
3. 5. Toxizität	31
3. 6. Nachweis	31
3. 7. Diagnose	32
3. 7. 1. Differentialdiagnose	33
3. 8. Symptome	34
3. 9. Therapie	35
3.10. Prophylaxe	37
3.11. Besonderheiten	38
3.12. Literatur	39
4. Fischvergiftung durch Scombrototoxin	42
4. 1. Beschaffenheit	42
4. 2. Vorkommen	43

	Seite
4. 2. 1. Bildung von Histamin	44
4. 2. 2. Einflußgrößen auf die Histaminbildung	45
4. 2. 3. Biogene Amine als Frischekriterium	47
4. 3. Wirkungscharakter	48
4. 3. 1. Aufgaben von Histamin	48
4. 3. 2. Metabolismus	49
4. 3. 3. Eigenschaften und Wirkung des Histamins	49
4. 4. Toxizität	51
4. 5. Nachweis	53
4. 6. Diagnose	53
4. 6. 1. Differentialdiagnose	54
4. 7. Symptome	55
4. 8. Therapie	56
4. 9. Prophylaxe	57
4.10. Gesetzliche Maßnahmen	58
4.11. Literatur	60
 5. Fischvergiftung durch Ciguatoxin	 64
5. 1. Name	64
5. 2. Chemische Formel	64
5. 3. Beschaffenheit	64
5. 4. Vorkommen	65
5. 5. Wirkungscharakter	70
5. 6. Toxizität	72
5. 7. Nachweis	73
5. 8. Diagnose	74
5. 8. 1. Differentialdiagnose	74
5. 9. Symptome	75
5.10. Therapie	78
5.11. Prophylaxe	79
5.12. Literatur	81
 6. Muschelvergiftung durch Saxitoxin	 84
6. 1. Name	84
6. 2. Chemische Struktur	84

	Seite
6. 3. Beschaffenheit	85
6. 4. Vorkommen	85
6. 5. Wirkungsweise	90
6. 6. Toxizität	91
6. 7. Nachweis	93
6. 8. Diagnose	94
6. 8. 1. Differentialdiagnose	94
6. 9. Symptome	94
6.10. Therapie	96
6.11. Prophylaxe	96
6.12. Gesetzliche Bestimmungen	97
6.13. Literatur	99
 7. Fischvergiftung durch Tetrodotoxin	 101
7. 1. Name	101
7. 2. Chemische Struktur	101
7. 3. Beschaffenheit	102
7. 4. Vorkommen	102
7. 5. Wirkungsweise	104
7. 6. Toxizität	106
7. 7. Nachweis	107
7. 7. 1. Differentialdiagnose	107
7. 8. Symptome	108
7. 9. Therapie	109
7.10. Prophylaxe	111
7.11. Besonderheiten	111
7.12. Kasuistik	112
7.13. Literatur	113
 8. Zusammenfassung	 116
9. Schlussbetrachtung	119
10. Summary	123

1.

Einleitung

Volkswirtschaftlich gesehen haben Fische eine erhebliche Bedeutung als Lebensmittel. Täglich werden große Mengen an Fisch und Schalenweichtieren überall auf der Welt verzehrt. 5 % der Gesamtproteinaufnahme der Weltbevölkerung wird durch Fisch bestritten. Als tierisches Eiweiß werden Fische zukünftig noch eine weit größere Rolle in der Welternährung spielen. Von 1850 bis 1964 stieg die jährliche Anlandung von Fischen und Schalenweichtieren von 1,5 Millionen Tonnen auf 50 Millionen Tonnen (Halstead, 1978). Der Anteil der Süßwasserfische betrug weniger als 10 %. Die gefangenen Meerestiere setzten sich wie folgt zusammen: 85,9 % Fische, 7,6 % Schalenweichtiere, 5,1 % Wale und 1,4 % andere Tiere. Von ca. 25 000 Spezies machen weniger als 13 Arten die Hauptmasse der Weltfischerei aus (Halstead, 1978). Der starke Anstieg des Verzehrsvolumens erklärt die Zunahme von sogenannten Fisch- bzw. Muschelvergiftungen. Vergiftungsfälle sind jedoch nicht nur auf Regionen beschränkt, in denen diese Tiere natürlicherweise vor-



kommen. Durch den steigenden Tourismus und durch den Ausbau von Importen treten solche Vergiftungen vermehrt auch in Mitteleuropa auf. Die nach entsprechender Inkubationszeit auftretenden Vergiftungssymptome bei heimgekehrten Touristen werden häufig nicht mit den entsprechenden Ursachen in Zusammenhang gebracht. Meistens handelt es sich um Touristen, die ihren Urlaub auf tropischen Inseln im Pazifik oder in der Karibik verbrachten und dort lokale Fisch- und Schalenweichtiergerichte zu sich nahmen.

Durch Importe gelangen Fische bzw. Schalenweichtiere entweder als frische Ware oder in Dosen und als geräucherte oder gepökelte Ware in andere Länder und andere Kontinente.

Die auf den Fischverzehr zurückzuführenden Vergiftungssymptome unterscheiden sich häufig nur wenig. Die unterschiedlichen Ursachen werden meistens unter dem Begriff Fischvergiftung subsummiert. Ein gemeinsames Merkmal von Fisch- bzw. Muschelvergiftungen sind die nach Genuß von rohen oder zubereiteten oder daraus hergestellten Erzeugnissen auftretenden Erkrankungen, die unter dem Bild einer Intoxikation ablaufen. Die Natur und das Ausmaß solcher Vergiftungen variieren jedoch mit dem geographischen Vorkommen der Tiere. Genaue Informationen über Zusammentreffen und Epidemiologie sind in den Ursprungsgebieten oft sehr schwer zu erhalten. Dadurch bleiben viele Erkrankungen durch Meeresfrüchte unerkannt oder unaufgeklärt. Oft sind auch keine Lebensmittelpuben mehr für das Labor vorhanden.

Eingehende Untersuchungen in den letzten Jahren weisen inzwischen Fischvergiftungen in allen Teilen der Welt nach und sind damit häufiger als allgemein bekannt. Sie beinhalten Vergiftungen, die durch Verzehr von Fischen bzw. Schalenweichtieren bedingt sind, die natürlicherweise schon giftig sind und solche, die durch den

Verzehr von Tieren, die Träger von Fremdtoxinen sein können, bedingt sind. Diese Toxine nehmen die Tiere meist über die Nahrung auf. Sie kommen entweder naturgemäß oder durch Umweltverschmutzung in deren Umgebung vor. Nicht zuletzt spielt die Kontamination durch toxinproduzierende Mikroorganismen, die meist erst nach dem Fang erfolgt, eine Rolle.

Intoxikationen resultieren aus organischen Substanzen, Chemikalien (v. a. Schwermetalle), Toxinen, die von Mikroorganismen gebildet werden und von an sich giftigen Fischen. Ziel der Arbeit ist es, speziell die Vergiftungen zu besprechen, die nicht nur für die jeweils einheimische Bevölkerung, sondern auch für Touristen und sonstige Reisende von Bedeutung sind. Es werden nur solche Vergiftungen behandelt, die auf eine bestimmte chemische Substanz zurückgeführt werden können. Diese Definition grenzt somit alle anderen Krankheiten nach Fischverzehr, wie z. B. Salmonellosen, aus. Statistiken der WHO weisen die folgenden Vergiftungen als die wichtigsten aus: Botulismus, Quecksilber-, Scombrototoxin-, Ciguatotoxin-, Saxitotoxin- und Tetrodotoxinvergiftung. Es werden Literaturangaben bis einschließlich 1988 berücksichtigt. Neben der chemischen Beschaffenheit des Giftes und seiner Wirkung auf den Organismus wird auch die Epidemiologie besprochen. Gleiches Gewicht wird auf Nachweismöglichkeiten und Therapievorschlüsse gelegt, und sofern möglich, durch Fallbeschreibungen ergänzt.

Literatur

Halstead B W

Poisonous and Venomous Marine Animals of the World
Darwin Press, Princeton, New Jersey, 1978

2.

Fischvergiftung durch Quecksilber

2.1.

Beschaffenheit

Quecksilber ist im Elementarzustand ein flüssiges Metall mit der Ordnungszahl 80 und dem Atomgewicht 200. Es kommt 1- oder 2-wertig vor.

2.2.

Vorkommen

Quecksilber ist ein Schwermetall, welches natürlicherweise auf der Erde vorkommt. Zu einer Mehrbelastung durch Quecksilber kommt es bei der Verwendung von quecksilberhaltigen Fungiziden, Saatbeizmitteln und von industriellen Quecksilberabfällen (Amin-Zaki, 1982).

Quecksilber ist in Lebensmitteln in mehr oder weniger großen Mengen enthalten. Die größte Gefahr für den Menschen geht von kontaminierten Fischen aus. Sowohl organische als auch anorganische Quecksilberverbindungen werden von Fischen aufgenommen und angereichert. Einer Anreicherung von Hg ganz besonders ausgesetzt sind die am Ende der aquatischen Nahrungskette stehenden größeren Raubfische (Amin-Zaki, 1982).

Bedeutsam ist die mikrobielle Methylierung von anorganischem Quecksilber im Sediment von verschiedenen Gewässern und seine Akkumulation in der Nahrungsmittelkette bis zu den Fischen, die vom Menschen gegessen werden (Amin-Zaki, 1982).

Diese Fische können Methylquecksilber (CH_3Hg) entweder direkt durch das Wasser oder über die Nahrung konzentrieren. Im Fisch hat Methylquecksilber eine Halbwertszeit von etwa 2 Jahren. Dies entspricht dem 2 - 5 fachen Wert von anorganischem Quecksilber und hat zur Folge, daß v. a. große, alte Fische beträchtliche Mengen an organischen Quecksilber speichern können (Tollefson et al., 1986).

Eine der größten Katastrophen (134 Fälle) wurde 1950 in der Gegend der Minamata Bay in Japan ausgelöst. Es traten Vergiftungsfälle bei Mensch und Tier nach Genuß von Fischen und Schalenweichtieren auf. Die marinen Nahrungsmittel waren mit Methylquecksilber kontaminiert. Das Quecksilber stammte von einer nahegelegenen Firma. Eine zweite Katastrophe geschah 1965 in Niigata in Japan. 520 Fälle wurden registriert (Amin-Zaki, 1982; Harada, 1982). Diese sogenannte Minamata-Krankheit (Harada, 1982) wurde dadurch verursacht, daß die Haupteisweißquelle der Menschen dort Fische und Schalenweichtiere darstellen und diese zudem den größten Teil der Ernährung ausmachen. Nach Harada (1982) beträgt bei Japanern die durchschnittliche tägliche Fischeaufnahme 86,3 g. Bei Fischern kann die Aufnahme noch beträchtlich höher sein. Erwachsene männliche Personen in Fischerfamilien nehmen im Durchschnitt 316 - 459 g/Tag auf, mit 622 g als Maximum, weibliche Erwachsene dagegen im Durchschnitt nur 69-251 g/Tag.

Das Ergebnis von Quecksilberanalysen, die 1957 von Fischen und Muscheln aus der Minamata Bay genommen wurden, ist in Tabelle 1 zusammengefaßt (Kitamura et al., 1960b; Study Group of Minamata Disease, 1968).

Hormomya mutabilis	11,4 - 39,0	ppm
Auster	5,61	"
Scioena schlegelii	14,9	"

Tab 1: Quecksilber in Fischen und Muscheln [ppm]

Die nahe der Flußmündung des Minamata Rivers ermittelten Quecksilberwerte gehen aus Tabelle 2 hervor.

	ppm
short neck blam (Venus Japonica)	20,0
sea bream	24,1
gray mullet	10,6

Tab 2: Quecksilberkonzentrationen in Fischen und Schalenweichtieren aus dem Minamata River [ppm]

Nach Scheimbauer (1975) beträgt der in Tabelle 3 zusammengefaßte mittlere Quecksilbergehalt in Fischen:

	ppm
Aal	0,267
Thunfisch	0,323
Hering	0,025
Makrele	0,040
Lachs	0,350
Lachersatz (Seelachs)	0,101
Haifischfleisch	0,860

Tab 3: Quecksilberkonzentrationen nach Scheimbauer angegeben in ppm

Süßwasserfische sind im allgemeinen mehr belastet als Seefische. Die mittleren Quecksilbergehalte von untersuchten frischen Süßwasser- und Seefischen (ZEBS, 1979) sind ersichtlich aus Tabelle 4.

	ppm
Süßwasserfisch	0,25716
Seefisch ohne Problemfisch	0,12757
Seefisch nur Problemfisch	0,18880

Tab 4: Quecksilberkonzentrationen veröffentlicht von ZEBS angegeben in ppm

Kyle et al. (1983) untersuchten 5 Fischarten in Port Moresby.

Das Ergebnis der ermittelten Quecksilberkonzentrationen in Konservenfisch geht aus Tabelle 5 hervor.

	n	x ppm	σ	Bereich
organisches Quecksilber				
Thunfisch	38	0,35	0,17	0,12 - 0,78
Lachs	10	0,16	0,04	0,09 - 0,21
Makrele	67	0,11	0,07	0,02 - 0,33
Sardine	5	0,07	0,04	0,04 - 0,14
Pilchard	5	0,04	0,02	<0,02 - 0,05
Gesamtquecksilber				
Thunfisch	38	0,45	0,22	0,13 - 1,01
Lachs	10	0,21	0,05	0,13 - 0,31
Makrele	67	0,17	0,09	0,05 - 0,51
Sardine	5	0,08	0,04	0,05 - 0,14
Pilchard	5	0,04	0,02	0,02 - 0,07

n: Fallzahl; σ : Standardabweichung; x: arithmetisches Mittel

Tab 5: Quecksilberkonzentrationen von Konservenfisch

2.3.

Wirkungscharakter

Der Grad der Quecksilberresorption ist abhängig von der Art der Verbindung. Anorganisches Quecksilber wird zu 15 % resorbiert, während z. B. Methylquecksilber zu 95 % resorbiert wird. Die Resorption von Methylquecksilber erfolgt schnell und Höchstwerte werden innerhalb von wenigen Stunden erreicht. Im Blut befindet sich der größte Teil in den Erythrozyten. Eine Verteilung findet über den Blutkreislauf gleichmäßig statt. Die Blut-Hirnschranke und die Plazenta werden passiert. Mit der Zeit erfolgt eine Anreicherung des Quecksilbers im Hirn.

Durch eine Ausscheidung über die Muttermilch erfolgt außerdem eine Belastung des Säuglings mit Quecksilber auch nach der Geburt (Amin-Zaki, 1982).

Nach Amin-Zaki (1982) ist im Nabelstrangblut der Methylquecksilbergehalt ungefähr um 20 % höher als im maternalen Blut. Wahrscheinlich ist die Bindungsfähigkeit von

fetalem Hämoglobin höher als von maternalem Hämoglobin. Außerdem ist auch die Konzentration im fetalen Gehirn höher als im maternalen und spiegelt ein unterschiedliches Verteilungsmuster wider. Die Empfänglichkeit des fetalen Nervensystems ist besonders hoch. Quecksilberkontaminierte, schwangere Frauen gebären überproportional häufig geistig behinderte Kinder.

Nach Tollefson et al. (1986) ist der Methylquecksilbergehalt im fetalen Erythrozyten um 30 % höher als im maternalen Erythrozyten. Die Quecksilberkonzentration in der Muttermilch beträgt ungefähr 5 % der mütterlichen Serumkonzentration. Bereits eine subklinische Akkumulation von Hg im Organismus kann die Intelligenz beeinflussen (Airey, 1983). Die biologische Halbwertszeit von Methylquecksilber wird auf 70 Tage geschätzt (Tollefson et al., 1986). Nach Amin-Zaki (1982) werden etwa 90 % (CH_3Hg^-) über Muttermilch und Kot, und nur ein kleiner Teil über den Urin ausgeschieden.

Ionogene Hg-Verbindungen hemmen Enzyme durch die Reaktion mit deren freien SH-Gruppen. Sie wirken dadurch auf das ZNS und die Kapillaren, durchdringen biologische Barrieren und rufen irreversible Chromosomenveränderungen hervor.

2.4.

Toxizität

Organische Hg-Verbindungen sind giftiger als anorganische Verbindungen. Die Giftwirkung ist abhängig von:

1. der Art der Hg-Verbindung
2. vom Alter des Patienten (mittleres Alter hohe Resistenz) und
3. von der Zusammensetzung der Nahrung (Fettlöslichkeit, Vitamin C vermindert Letalität)

Die Folgen einer Methylquecksilbervergiftung können re-

versibel oder irreversibel sein. Dies ist abhängig von der Dosis und der Dauer der Gifteinwirkung. Hohe Dosen und lange Einwirkung führen in der Regel zu irreversiblen Schädigungen (Amin-Zaki, 1982).

Besonders gefährdet sind pränatales Leben, Kleinkinder und Personen mit hohem Fischkonsum (Tollefson et al., 1986).

Akute toxische Wirkungen treten ab einem Blutspiegel von 220 ppb und einer Konzentration von 50 ppm im Haar auf bzw. einer Ganzkörperbelastung von ca. 25 mg für eine 70 kg schwere Person (Harada, 1982; Tollefson et al., 1986).

Untersuchungen von klinischen Fällen in Minamata, Niigata und im Irak lassen darauf schließen, daß nach einer Akkumulation von 100 mg CH_3Hg^- im Körper eines Erwachsenen manifeste Symptome einer Quecksilbervergiftung auftreten (Harada, 1982).

2.5.

Nachweis

Bei Personen, die einer Quecksilberkontamination ausgesetzt waren, besteht zwischen den Hg-Konzentrationen in Blut und Haar eine enge Korrelation. Nach Inasmasu et al. (1986) kann die Quecksilberkonzentration im Haar als Indikator für eine Belastung der Umwelt mit Hg genommen werden. Die Menge der aufgenommenen Fischnahrung korreliert mit der Hg-Konzentration des Kopfhaares.

Haaruntersuchungen auf Hg bei Testpersonen, die eingedosteten Thunfisch der gleichen Charge über einen bestimmten Zeitraum und unter bestimmten Bedingungen (zwei Wochen lang zur normalen Nahrung zusätzlich tägliche Thunfischaufnahme zwischen 27 und 80 g, dann zwei Wochen Unterbrechung und erneut zwei Wochen Thunfischaufnahme) verzehrten, haben einen Gesamt-Hg-Gehalt des Thunfisches von 0,43 ppm und einen durchschnittlichen Gesamt-Hg-Ge-

halt des Haares von 4,4 ppm (Variationskoeffizient von 3,7 %) ergeben.

Die Hg-Konzentration im Haar einer jeden Testperson war nicht vollständig proportional zu der aufgenommenen Hg-Konzentration. Mit eine Ursache dürfte in der unterschiedlichen Schnelligkeit des Haarwachstums und in der Kinetik der Hg-Exkretion des Körpers, abhängig von der aufgenommenen Hg-Menge, zu suchen sein.

Eine der Testpersonen nahm wöchentlich ca. 300 µg Gesamt-Hg während der Periode der Thunfischmahlzeiten auf. Aufgrund der Thunfischmahlzeiten betrug ihre Gesamt-Hg-Konzentration im Haar 9,4 ppm. Weil für Routineuntersuchungen die Bestimmung der Haarkonzentration das Mittel der Wahl ist, kann nach Inasmasu et al. (1986) von diesem Wert (9,4 ppm im Haar) auf eine wöchentliche Aufnahme von 300 µg rückgeschlossen werden. Dies ist die nach FAO/WHO duldbare wöchentliche Aufnahme von Gesamtquecksilber pro Person. Ein Grenzwert, der auf solche Art bestimmt wird, sollte jedoch durch weitere Untersuchungen abgesichert werden.

Airey (1983) untersuchte die Hg-Konzentration in 150 Haarproben. Die Haarproben stammten von Personen aus 13 verschiedenen Ländern und wurden aus insgesamt 32 Regionen gesammelt. Die Auswahl betraf Personen, die 1-4 mal im Monat Fisch bzw. Fischprodukte zu sich nahmen. Das arithmetische Mittel der Hg-Konzentration ist in Tabelle 6 zusammengefaßt.

	x	σ		x	σ
Australien	2,5	1,4	Japan	3,9	1,7
Canada	1,2	0,7	Monaco	1,7	1,7
China	0,9	1,9	Neuseeland	1,3	1,1
Deutschland	0,5	0,4	Papua Neu Guinea	1,8	2,4
Hong Kong	3,0	1,7	Südafrika	1,9	0,7
Italien	1,5	1,1	England	1,6	1,9
			USA	2,4	1,5

x: arithmetisches Mittel [ppm], σ: Standardabweichung
 Tab 6: Quecksilberkonzentrationen in menschlichen Haaren

Die Quecksilberkonzentration im Kopfhhaar, in Abhängigkeit von der Verzehrshäufigkeit von Fisch (Airey, 1983), ist in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Fischverzehr	1 x pro Monat	1,4 ppm
	2 x " "	1,9 "
	4 x " "	2,5 "
	täglich	11,6 "

Tab 7: Quecksilberkonzentrationen in menschlichem Kopfhhaar bei unterschiedlicher Aufnahmemenge

Die veröffentlichten Haarquecksilberkonzentrationen weisen darauf hin, daß die gewichteten Mittelwerte der Menschen der nördlichen und südlichen Hemisphäre, selbst in Industrieländern, deutlich geringere Werte zeigen. Die Grenze scheint jeweils der 40. Breitengrad zu sein. Man nimmt an, daß tiefere Temperaturen die Verbreitung von Quecksilber verzögern und viele Wege in der Nahrungskette verhindern (Airey, 1983).

Kyle et al. (1983) untersuchten Haarproben von 243 Personen in Port Moresby. Die mittlere Konzentration von Quecksilber im Haar war 2,1 ppm, die Standardabweichung 1,8 ppm und die Variationsbreite 0,15 bis 14,4 ppm.

Bei Organen von Minamata-Disease-Patienten wurden hohe Quecksilberwerte vorgefunden (Kitamura et al., 1960b; Study Group of Minamata Disease, 1968). Die Werte sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Leber	22,0 - 70,5 ppm
Niere	21,2 - 140,0 "
Gehirn	2,6 - 24,8 "
Haar	705,0 "

Tab 8: Quecksilberkonzentrationen verschiedener Organe von erkrankten Patienten [ppm]

2.6.

Diagnose

Es gibt kein pathognomonisches Zeichen für eine Quecksilbervergiftung. Die Diagnose einer akuten Quecksilbervergiftung kann aufgrund des erhöhten Hg-Gehaltes in Blut, Urin und eventuell Haar zusammen mit neurologischen Störungen gestellt werden. Zur Diagnose chronischer Quecksilbervergiftungen eignet sich besonders die Untersuchung des Haares. Als Grenzwerte werden bei Blut 220 ppb und bei Haar 50 ppm angegeben (Harada, 1982; Tollefson et al., 1986).

2.7.

Symptome

Meist geht den Symptomen eine Inkubationszeit von einigen Wochen voraus (Amin-Zaki, 1982). Nach Tollefson et al. (1986) sind die ersten sichtbaren Symptome einer Methylquecksilbervergiftung Parästhesien, obwohl andere toxische Veränderungen bereits vorangeschritten sein können. Bei Minamata-Patienten wurde Porphyrinurie beobachtet. Diese Tatsache könnte als Indikator für eine toxische Schädigung durch Hg herangezogen werden.

Die Hauptsymptome einer umfangreichen akuten Vergiftung durch quecksilberhaltige Saatbeizmittel im Irak waren Störung der Sensorik, Ataxie, Dysarthrie, Einengung des Gesichtsfeldes und verschiedene Grade motorischer Schwäche. Die Bevölkerung war einer täglichen Quecksilberaufnahme von über 200 ppb über einen Zeitraum von 1 - 2 Monaten ausgesetzt (Bakir et al., 1973). Die Symptome wurden unterteilt in mild, leicht, ernst und sehr ernst. Zu den milden Symptomen gehörten Kopfweg, Parästhesie, motorische Schwäche, verschwommenes Sehen und gastrointestinale Beschwerden.

Später folgten leichte Ataxie, Dysarthrie, Parese, Tre-

mor und Beeinträchtigung des Hör- und Sehvermögens. Ernste Fälle waren gekennzeichnet durch Stupor, schwere Ataxien und Dysarthrie, spastische Paralysen und ernsthafte bilaterale Störungen des Hör- und Sehvermögens, sowie geistige Beeinträchtigung.

Sehr ernsthafte Symptome äußerten sich in physischen und geistigen Störungen wie Blindheit, Taubheit, Sprachverlust, schweren spastischen Paralysen und Koma, sowie Todesfällen. Einige Wochen nach Beginn der Erkrankung, nachdem die Aufnahme von Methylquecksilber unterbrochen wurde, begann der Zustand der Patienten besser zu werden. Allerdings blieb bei manchen eine Beeinträchtigung des ZNS bestehen (Bakir et al., 1973). Tokuomi (1960) fand bei der Untersuchung von 34 akuten und subakuten Fällen von Minamata-Disease charakteristische Kombinationen von klinischen Erscheinungsformen. Viele Patienten zeigten identische Symptome, zusammengefaßt dargestellt in Tabelle 9.

Symptome	% des gesamten Patientenguts
Empfindungsstörung: oberflächlich	100,0
tief	100,0
Einengung des Gesichtsfeldes	100,0
Dysarthrie	88,2
Ataxien: Adiadochokinesis	93,5
Finger-Finger-, Finger-Nase-Test	80,6
Romberg's Zeichen	42,9
schwankender Schritt	82,4
Beeinträchtigung des Hörvermögens	85,3
Tremor	75,8
Sehnenreflexstörungen: Hyperreaktion	38,2
schwach	8,8
Pathologische Reflexe	11,8
Salivation	23,5
Geistige Beeinträchtigung	70,6

Tab 9: klinische Symptome bei Quecksilbervergiftungen

Symptome von über die Plazenta mit Quecksilber kontami-

nierten Embryonen äußerten sich post partum in geistiger Zurückgebliebenheit in allen Fällen, Dysarthrie, extrapyramidalen Hyperkinese, cerebellären Symptomen, Deformationen der Gliedmaßen, primitiven Reflexen, Strabismus, Hypersalivation, paroxysmalen Symptomen, pathologischen Reflexen und vermindertem körperlichen Wachstum.

Die Untersuchungen der Minamata-Disease wurden in den Jahren 1962, 1971 und 1974 gemacht. Typisch war, daß die Mütter relativ milde Symptome im Gegensatz zu ihren betroffenen Kindern zeigten (Harada, 1976).

Von Untersuchungen chronischer Quecksilbervergiftungen berichtet Harada (1982) und unterscheidet dabei Gebiete mit starker Kontamination (Minamata) und schwacher Kontamination (Goshonoura). Bei einer Anzahl von Bewohnern in beiden Gegenden zeigten sich Störungen der Sensorik, Ataxien und Einengungen des Gesichtsfeldes. In dem Gebiet mit starker Kontamination wurden bei etwa einem Drittel der Bewohner unterschiedliche neurologische Zeichen ermittelt, wie sie auch Patienten mit akuter Quecksilbervergiftung haben. Bei 50 % der Bewohner traten Symptome wie Schwäche, Empfindungslosigkeit, Gliederschmerzen, Beinkrämpfe, unsicherer Gang, Unsicherheit in der Bewegung der Finger, Schwindelgefühl und Gedächtnisstörungen auf. Diese Symptome trifft man häufig bei akuten Vergiftungsfällen an.

McKeown et al. (1983) untersuchten ca. 600 Cree-Indianer in Nord-Quebec. Ihre Hauptnahrung besteht aus Fisch und Wildtieren, die sich teilweise wiederum von Fischen ernähren. Die untersuchten Personen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 waren Personen, älter als 30 Jahre und in Gruppe 2 waren Kinder zwischen 12 und 30 Monaten. Bei 25 untersuchten Personen konnten Zeichen einer Methylquecksilbervergiftung und neurologische Störungen festgestellt werden. Vorherrschend waren Tremor,

Inkoordination und abnormale Reflexe. Die höchstermittelte Methylquecksilberkonzentration im Haar war geringer als 65 ppm.

Schwierigkeiten traten bei der Interpretation der neurologischen Anzeichen auf. Alter, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus oder Unterernährung konnten in ihrer Bedeutung nicht abgeschätzt werden.

2.8.

Pathologische Befunde

Hauptsächlich sind Neuronen der Hirnrinde bei einer chronischen Quecksilbervergiftung betroffen. Im Seh- und Hörzentrum, im motorischen und sensorischen Zentrum sind die Schädigungen schwer, aber abgrenzbar. Morphologische Schäden der Kleinhirnrinde werden ebenfalls beobachtet. Eine Degeneration der granulären Zellen weist auf eine Kleinhirnatrophie vom granulären Zelltyp hin. Die Purkinje-Zellen sind relativ intakt. Bei den peripheren Nerven wird eine Zerstörung und Demyelinisierung der sensorischen Nervenfasern registriert (Harady, 1982).

2.9.

Therapie

Weil sich die durch Fische oder Schalenweichtiere verursachte Quecksilbervergiftung letztlich immer als Methylquecksilbervergiftung darstellt, wird in diesem Abschnitt nur die Behandlung der akuten und chronischen Methylquecksilbervergiftung besprochen.

Als erste Maßnahme muß die weitere Hg-Aufnahme unterbunden werden, als die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Ein Expositionsstop ist wichtig und steht im Vordergrund.

Als spezifische Behandlung ist die Antidottherapie mit

2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure-Na (Dimaval [®], Heyl) erforderlich: 3 x 1 Kapsel (je 100 mg) 6 Tage alle 3 Monate, bis Hg < 25 µg/l Urin. Dimercaprol (Sulfactin [®]) ist bei organischen Quecksilberverbindungen kontraindiziert.

2.10.

Gesetzliche Maßnahmen

Die FAO/WHO empfehlen Höchstwerte für Hg in Fisch- und Fischprodukten von 0,5 ppm.

Die WHO hat eine wöchentliche maximale Aufnahmemenge von 350 µg Gesamtquecksilber für einen 70 kg schweren Menschen empfohlen. Der Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten spricht sich dagegen für einen Grenzwert von nur 200 µg pro Woche aus. Es wurde jedoch ermittelt, daß der Bundesbürger wöchentlich bereits etwa 205 µg aufnimmt.

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO, 1972) hat eine vorläufige, tolerierbare, wöchentliche Aufnahme von 300 µg Gesamtquecksilber pro Person vorgeschlagen, von der nicht mehr als 200 µg als Methylquecksilber vorliegen darf (Inamasu et al., 1986).

Diese Mengen sind äquivalent zu 5 bzw. 3,3 ppb Körpergewicht. Dies würde für Methylquecksilber einen wöchentlichen Wert von 230 µg bezogen auf einen 70 kg schweren Menschen bedeuten (Tollefson et al., 1986).

Nach der Schadstoff-Höchstmengenverordnung vom März 1988 darf der Höchstgehalt von Quecksilber und Quecksilberverbindungen bei namentlich genannten Fischen 1,0 ppm und bei sonstigen Fischen, Krusten-, Schalen- und Weichtieren und daraus hergestellten Erzeugnissen 0,5 ppm nicht überschreiten.

2.11.

Literatur

Airey D

Total Mercury Concentration in Human Hair from 13 Countries in Relation to Fish Consumption and Location
Sci Total Environ, 31, 157-180, 1983

Amin-Zaki L

Mercury in Food

In: Adverse Effects of Foods

Edited by Jelliffe Patrice E F and Jelliffe Derrick B
Plenum Press, New York, 149-159, 1982

Bakir F, Al-Damluji F S, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, Al-Rawi N, Tikriti S, Dhahir H I, Clarkson T W, Smith J C, Doherty R A

Methyl mercury poisoning in Iraq
Science, 181, 230-241, 1973

Harada M

Minamata Disease: Organic Mercury Poisoning Caused by Ingestion of Contaminated Fish

In: Adverse Effects of Foods

Edited by Jelliffe Patrice E F and Jelliffe Derrick B
Plenum Press, New York, 135-148, 1982

Harada M

Intrauterine poisoning: Clinical and epidemiological studies and significance of the problem

Bull Inst Constit Med Kumamoto Univ, 25, 1976

Harada M

Minamata disease as a social and medical problem

Jpn Quaterly, 25, 20-34, 1987b

Inasmasu T, Ogo A, Yanagawa M, Keshino M, Hirakoba A,
Takahashi K, Ishinish N

Mercury Concentration Change in Human Hair After the
Ingestion of Canned Tuna Fish

Bull Environ Contam Toxicol, 37, 475-481, 1986

Kitamura S, Ueda K

Chemical examination of Minamata disease

J Kumamoto Med Soc, 34, 593, 1960b

Kyle J H, Ghani N

Mercury concentration in canned and fresh fish and its
accumulation in a population of Port Moresby residents

Sci Total Environ, 26, 157-162, 1983

McKeown-Eyssen G E, Ruedy J

Prevalence of Neurological Abnormality in Cree Indians
Exposed to Methylmercury in Northern Quebec

Clin Invest Med, 6, 161-169, 1983

Scheimbauer E

Kontamination von Lebensmitteln durch Schwermetalle

Schriftenreihe des Instituts für Technologie und Waren-
wirtschaftslehre der Wirtschaftsuniversität Wien, Bd 2,
1975

Study Group of Minamata Disease

Minamata Disease

Kumamoto University, Kumamoto City, Japan, 1968

Tokuomi H

Clinical observation and pathogenesis of Minamata disease

Psychiat et Neurol Jap, 62, 1816, 1950

Tollefson L, Cordle F

Methylmercury in Fish: A Review of Residue Levels, Fish
Consumption and Regulatory Action in the United States
Environ Health Perspect, 68, 203-208, 1986

Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltche-
mikalien des Bundesgesundheitsamtes

Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf Lebensmitteln
Reimer-Dietrich-Verlag, Berlin, 1, 62-64, 1979

3.

Fischvergiftung durch Clostridium botulinum (Botulismus)

3.1.

Name

Die Bezeichnung Botulismus stammt von J. Kerner. Er war Oberamtsarzt (und Dichter) und beschrieb die Krankheit 1820 und 1822. Er konnte nachweisen, daß das Toxin in Würsten (Wurst = lat. botulus) gebildet wird. Die Erkrankung ist bereits seit über 1000 Jahren bekannt (Rolle et al., 1984).

Die Krankheit wird durch ein Bakterium (Clostridium botulinum) verursacht, das in der Lage ist, verschiedene Toxine zu produzieren.

3.2.

Beschaffenheit

Clostridium botulinum ist ein obligat anaerob wachsendes grampositives, gerades, peritrich begeißeltes (4-20), bewegliches, sporenbildendes Stäbchen, 4-6 µm lang und 0,8 - 1,2 µm breit. Es gehört zu den Sporenbildnern. Das Wachstumsoptimum liegt bei 25 - 30 °C (Sakaguchi, 1979). Die Klassifizierung der Cl. botulinum-Stämme erfolgt nach den von ihnen gebildeten immunologisch unterschiedlichen 7 Toxintypen A - G. Bei Typ C unterscheidet man zwei Subtypen: Typ C α und C β (Smith, 1977). Der Botulismus beim Menschen wird prinzipiell durch Typ A, B oder E hervorgerufen. Typ F wurde bisher nur in zwei Fällen nachgewiesen (Sakaguchi, 1979).

Andere Autoren wie Gilbert (Gilbert, 1974) unterscheiden

6 Typen (A - F), von denen A, B, E und F die Hauptverursacher des menschlichen Botulismus sind.

Die einzelnen Toxintypen können nochmals nach den biochemischen Eigenschaften differenziert werden. Man unterscheidet proteolytische und nichtproteolytische Stämme. Alle A-, einige B- und F- Typen reagieren proteolytisch. Alle C-, D-, E- sowie einige B- und F- Typen sind nichtproteolytisch (Sakaguchi, 1979).

Für Botulinussporen ist allgemein die hohe Resistenz der Sporen gegen Hitze charakteristisch. Sporen vom Typ A und B sind besonders resistent gegen Hitze und überleben Kochen einige Stunden lang. Die Sporen vom Typ E werden bei Erhitzung auf 80 °C in 30 Minuten abgetötet (Gilbert, 1974). Bei trockener Hitze von 120 °C bzw. bei feuchter Hitze von 105 °C werden nahezu alle Botulinussporen erst nach 2 Stunden abgetötet (Rolle et al., 1984).

Alle Typen können sogar bei niedrigen Temperaturen Toxin bilden. Die Typen A und B bilden zwischen 10 - 12,5 °C noch Toxin. Stämme der Typen E und F und gelegentlich nichtproteolytische Stämme von Typ B sind auch bei 3,3-5,5 °C dazu noch in der Lage (Gilbert, 1974). Das Toxin wird bei 80 °C innerhalb von 30 Minuten zerstört (Sakaguchi, 1979). Eine hohe Resistenz der Sporen besteht auch gegenüber ionisierenden Strahlen und verschiedenen Chemikalien (Sakaguchi, 1979).

3.3.

Vorkommen

Obwohl Cl. Botulinum-Sporen in der Natur weit verbreitet sind und leicht in Nahrungsmittel gelangen können, ist die Häufigkeit von Botulismus beim Menschen zwar gering (Sakaguchi, 1979), jedoch eine der gefährlichsten bakteriell bedingten Lebensmittelvergiftungen. Sie gehen oft mit einer hohen Mortalität einher (Gilbert, 1974).

Nach Badhey (1986) sind viele Spezies von Salz- und Süßwasserfischen mit Clostridien behaftet, die Typ-E Toxin (s. u.) produzieren. Die Sporen werden gewöhnlich im Darm der Fische gefunden.

Untersuchungen in Alaska ergaben, daß *Cl. Botulinum*-Sporen auch dort weit verbreitet sind. Sie kommen im Küstenboden sowie in den Kiemen und im Darminhalt von Fischen und Meeressäugern vor (Heyward et al., 1981).

Clostridium botulinum Typ E wird selbst in ausgenommenen und hergerichteten Weißfischen, die im Handel angeboten werden, nachgewiesen (Baumgart, 1970).

Huss et al. (1974) stellten fest, daß bei 530 untersuchten dänischen Forellen im Winter zwischen 5 % und 100 % und im Sommer zwischen 85 % und 100 % mit *Clostridium botulinum* kontaminiert sind. Typ E war vorherrschend. *Cl. botulinum* konnte bei den untersuchten Forellenfarmen sowohl im Teich und im Teichboden als auch auf der angrenzenden landwirtschaftlichen Nutzfläche und im unberührten Waldboden gefunden werden. Typ E war am häufigsten im Schlamm der Teiche zu finden. Bis zu einer Teichbodentiefe von 14 cm konnte *Cl. botulinum* Typ E nachgewiesen werden. Nach Huss et al. (1974) sind alle dänischen Zuchtforellen mehr oder weniger mit *Cl. botulinum* kontaminiert. Das Maß der Kontamination ist abhängig von der Situation entlang der Flüsse, der Art des Fischfutters und der Jahreszeit. Die häufigste Ursache der Kontamination sind zerkleinerte Fischabfälle aus dem Meer, deren Gehalt wiederum abhängig ist vom Ort des Fanges und von der Behandlung an Bord. Übermäßige Fütterung der Forellen und Fischkot auf dem Teichgrund stellt ein reichliches Nährstoffangebot für *Cl. botulinum* dar.

Nach Smith (1977) wurde in Weißfisch, vom Lake Michigan frisch gefangen und ausgenommen, *Cl. botulinum* Typ E in 13 % - 14 % des Untersuchungsmaterials gefunden. Sogar

nach einem 30 minütigen Erhitzen bei einer Kerntemperatur des Muskels von 82,2 °C, enthielten noch über 1 % der Fische Clostridien.

Im August 1970 kam es in Norddeutschland nach dem Genuß von vakuumverpackten, geräucherten Forellenfilets zu drei Botulismuserkrankungen mit tödlichem Ausgang (Baumgart, 1970).

In Großbritannien wurden 1955 zwei Fälle von Botulismus registriert. Der Erreger des Typs A war die Ursache in der Lebensmittelzubereitung "pickled fish" von der Insel Mauritius (Gilbert, 1974).

Gilbert (1983) beschreibt eine Massenvergiftung nach Genuß von Dosenlachs in Großbritannien mit 4 Erkrankten, von denen zwei Personen starben. Es wurde Cl. botulinum Typ E festgestellt. Die Kontamination mit Cl. botulinum erfolgte während der Verarbeitung. Vermutlich drangen Sporen durch einen Defekt der Dose nach der Hitzebehandlung ein.

Zwischen 1960 und 1963 kam es in den USA zu 4 Massenvergiftungen mit 23 Fällen, dabei starben 9 Personen. Die Vergiftungen wurden durch Genuß von Fischprodukten, geräucherten Renken, Konserventhunfisch und vakuumverpackten geräucherten Weißfischen, die von den Great Lakes stammten, verursacht. Nachgewiesen wurde Typ E (Sakaguchi, 1979).

Im Zeitraum zwischen 1971 und 1984 wurden in Kanada 61 Vergiftungen durch Botulismus mit insgesamt 122 erkrankten Personen bekannt, davon verliefen 21 tödlich. In 23 % der Massenvergiftungen waren verdorbene Fische oder Lachseier daran beteiligt. In 58 % wurde der verursachende Cl. botulinum-Typ identifiziert. Vorherrschend war Typ E (bei 52 Massenvergiftungen). Außerdem wurde Typ B

bei vier und Typ A bei zwei Massenvergiftungen festgestellt (Hauschild et al., 1985).

In Alaska wurden seit 1947 42 Botulismusmassenvergiftungen registriert. Fast alle ereigneten sich bei Eskimos oder Indianern, die an der Küste oder entlang von Flüssen nahe des Meeres lebten. Die Ursache für die schwerpunktmäßigen Massenvergiftungen lagen an der weiten Verbreitung der Sporen, kombiniert mit der spezifischen Art der Nahrungsbereitung und der Lagermethode der Eingeborenen (s. u.). In erster Linie waren die Massenvergiftungen auf den Verzehr von kontaminierten Weißfischen, Lachsen, Lachseiern und Heringen zurückzuführen (Heyward et al., 1981).

Das Vorkommen der unterschiedlichen Clostridien-Typen nach Gebiet und Spezies (Smith, 1977) ist in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Typ	Vorkommen	v. a. betroffen
A	USA, UDSSR	Mensch
B	USA, UDSSR, Nordeuropa	Mensch, Pferd
C α	weltweit	Vögel, Schildkrö- ten
C β	weltweit	Rinder, Schafe, Pferde
D	Australien, Südafrika	Rinder, Schafe
E	Nordeuropa, Kanada, USA, Japan, UDSSR	Mensch, Vögel
F	Dänemark, USA	Mensch
G	bisher noch keine Ausbrüche	bekannt

Tab 10: Vorkommen verschiedener Clostridientypen gegliedert nach Gebiet und Spezies

3.4.

Wirkungscharakter

Nach oraler Aufnahme wird das Neurotoxin resorbiert, gelangt über den Lymphstrom in die Blutbahn und wird so an die verschiedenen Organe gebracht. Das Gift wirkt auf die motorischen Endplatten der peripheren Nerven, indem es die Freisetzung des Acetylcholins hemmt (Gilbert, 1974; Sakaguchi, 1979). Der Mechanismus ist unbekannt (Sakaguchi, 1979).

Es wird keine Immunität ausgebildet. Die Toxinmenge, die bereits Symptome auslöst, ist zu gering, um eine Antitoxinproduktion zu bewirken. Die individuelle Empfindlichkeit ist daher nicht auf eine vorhandene Immunität zurückzuführen. Der Grund für die unterschiedliche Empfindlichkeit ist nicht bekannt (Sakaguchi, 1979).

In der BRD ist das trivalente Botulismus-Antitoxin Behringwerke (Behringwerke) erhältlich. 1 ml des Serums vom Pferd enthalten Antitoxin gegen Cl. Botulinum Typ A 750 I.E., gegen Typ B 500 I.E., gegen Typ E 50 I.E. und max. 2,5 mg Phenol.

Zur Therapie werden als Initialdosis 500 ml i. v. verwendet. Nach 4 - 6 Std. können nochmals 250 ml verabreicht werden. Vor der Anwendung ist ein Intrakutan- oder Konjunktivaltest zur Vermeidung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen angeraten.

Nach Hauschild et al. (1985) verliert das Antitoxin den neutralisierenden Effekt, wenn es zu spät gegeben wird, da das Toxin dann bereits an den Nervenendigungen fixiert ist. Ein Beweis dafür sind einige Fälle, bei denen bei Patienten trotz der Verabreichung hoher Dosen von Antitoxin und einer zusätzlichen symptomatischen Therapie keine Heilung erzielt werden konnte.

Antitoxin hat insofern keine heilende Wirkung als es die

Vergiftung nicht rückgängig macht. Es kann lediglich eine Verschlimmerung verhindern (Metzger et al., 1979). Bei der Verabreichung des Antitoxins sind grundsätzlich Vorkehrungen gegen eine eventuell auftretende allergische Reaktion zu treffen. Das Antitoxin wird aus Pferdeserum hergestellt. In den USA sind bis zu 20 % allergischer Reaktionen festgestellt worden. In Japan wurden keine Fälle bekannt. Dies ist damit zu erklären, daß im japanischen Antitoxin der Antigenanteil geringer ist als in dem amerikanischen Antitoxin (Sakaguchi, 1979).

Nach Black et al. (1980) werden die Nebenwirkungen nach einer Antitoxingabe in Anaphylaxie, Urtikaria, Serumkrankheit und andere Reaktionen eingeteilt. In einer 11 Jahre dauernden Studie mit dem amerikanischen Antitoxin konnte festgestellt werden, daß bei Reaktionen nach Verabreichung von weniger als 20 ml Serum vor allem eine Anaphylaxie vorherrschend war, während bei Verabreichung von mehr als 40 ml meistens eine Serumkrankheit beobachtet werden konnte. Die Häufigkeit der Reaktionen war bei Männern etwas höher als bei Frauen. Unterschiede in verschiedenen Altersgruppen konnten nicht festgestellt werden.

Der Vorschlag, gefährdete Populationen mit Toxoidimpfstoff zu immunisieren, hat sich wegen einer zu hohen Nebenwirkungsrate nicht durchgesetzt (Hauschild et al., 1985). Nach Hauschild et al. (1985) könnten Nebenwirkungen, z. B. lokale Reaktionen, vermindert oder ganz ausgeschaltet werden, indem man die Zeitspannen zwischen den Boosterimpfungen vergrößert und bei der Toxoidherstellung mit einer geringeren Formaldehydkonzentration auszukommen versucht. Zudem besteht die Möglichkeit, statt eines polyvalenten Impfstoffes, einen monovalenten Impfstoff in Populationen zu verwenden, bei denen das Vorherrschen eines bestimmten Clostridium-Typs bekannt ist.

Black et al. (1980) sind für den Einsatz von humanem Antitoxin statt equinem Antitoxin. Dadurch wird das Risiko von Nebenwirkungen reduziert.

Es sind noch eingehende Untersuchungen darüber notwendig, die Dosis zu bestimmen, bei der bei geringstem Antitoxin-Einsatz die optimale Wirkung erzielt wird (Metzger et al., 1979).

Zwei Vorteile sind bei humanem Antitoxin besonders wichtig (Metzger et al., 1979):

- kein artfremdes Protein kommt zum Einsatz und
- ein verlängerter Wirkspiegel von Antikörpern wird durch das homologe Humanglobulin bedingt.

Die verlängerte Wirkung kann von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Kindern sein, von denen angenommen wird, daß bei ihnen das Toxin, welches noch lange nach Beginn der Erkrankung im Stuhl nachgewiesen werden kann, langsamer resorbiert wird und daher der längere Effekt des humanen Antitoxins besonders wichtig ist (Black et al., 1980).

Nach Metzger et al. (1979) kommen Antikörper gegen das Neurotoxin in der Normalbevölkerung nicht vor. Außerdem werden meßbare Titer der durch Botulismus induzierten Antikörper nicht erreicht. Dies hätte zur Folge, daß ein spezielles Immunisierungsprogramm für menschliche Spender notwendig wäre, um genügend Immunglobuline für therapeutische Zwecke zu erhalten. Bei mit Botulismus gefährdetem Laborpersonal wurden erst nach einer Grundimmunisierung mit dreimaliger Injektion eines polyvalenten Toxoids und nach vier Boosterimpfungen im jährlichen Abstand genügend Antikörpermengen regelmäßig produziert.

Monovalente Toxoidimpfstoffe menschlichen Ursprungs für Typ A, B und E stehen nach Metzger et al. (1979) bereits

zur Verfügung. Beim Einsatz dieser monovalenten Impfstoffe ist der Antikörpertiter 10 mal so hoch als beim Einsatz eines polyvalenten Impfstoffes. Der Einsatz monovalenter Impfstoffe würde die Dauer eines Immunisierungsprogramms verkürzen.

Auch eine Guanidinthherapie wurde schon versucht. Das Guanidin soll die Freisetzung von Acetylcholin erleichtern. Manche Patienten sprachen auf Guanidin an, andere wiederum nicht (Sakaguchi, 1975). Nach Donadio et al. (1971) zeigte Guanidin einen günstigen Effekt auf die durch Botulismus bedingte neuromuskuläre Blockade bei Tieren und in zwei Fällen bei Menschen. In den berichteten Fällen konnte eine deutliche Besserung der Hirnnervenlähmung und der Atmung beobachtet werden. Der Mechanismus der Guanidinwirkung ist bisher unbekannt, aber es scheint, daß Guanidin an der präsynaptischen Seite wirkt und die Blockade antagonisiert.

Nach Cherington et al. (1970) vergrößert Guanidin das Muskelaktionspotential zu einem singulären Stimulus. Guanidin scheint deshalb als begleitende Maßnahme zusätzlich zu einer herkömmlichen Botulismustherapie geeignet zu sein.

3.5.

Toxizität

Das Toxin ist das stärkste aller bekannten Bakterientoxine. Bereits 0,01 mg sind tödlich. Die Aufnahme sublethaler Dosen hat einen kumulativen Effekt (Rolle et al., 1984).

3.6.

Nachweis

Die häufigste Methode des Toxinnachweises ist die Applikation von Serum oder Extrakten des verdächtigen Fisches

an Mäuse im Tierversuch, von denen ein Teil passiv mit polyvalentem oder monovalentem Antiserum immunisiert ist. Zugleich ist ein kultureller Nachweis von *Clostridium botulinum* notwendig (Gilbert, 1974).

Positiv reagierende Tiere zeigen verstärkte Atmung und die sogenannte Wespentaille. Bei tödlichem Ausgang wird kurz vor dem Tod ein unkoordiniertes Umherspringen beobachtet (Baumgart, 1970).

Nach Donadio et al. (1971) sollen bei Verdacht auf Botulismus auf jeden Fall 30 ml Blut vor der Antitoxingabe abgenommen werden. Das sicherste Nachweisverfahren für Botulismus ist die Toxizität des Patientenserums an Mäusen nachzuweisen und die Spezifität des Toxins durch Neutralisationstests mit Antitoxin herauszufinden. Alle anderen Labortests sind von untergeordneter Bedeutung. Der Nachweis gelingt nur in den ersten Tagen nach einer Vergiftung.

3.7.

Diagnose

Nach Sakaguchi (1979) wird die klinische Diagnose bestätigt durch den Toxinnachweis im verdächtigen Fisch bzw. Fischprodukt und/oder im Untersuchungsmaterial des Patienten (Serum, Stuhl, Erbrochenem).

Hauschild (1985) sieht die Diagnose Botulismus als gesichert an, wenn zu den charakteristischen Symptomen Botulismustoxin oder lebensfähiges *Clostridium botulinum* im Probematerial des Patienten oder im verdächtigen Fisch gefunden wird.

Von den verschiedenen Analysenmethoden wird am häufigsten der Toxinnachweis im Serum geführt, wobei berücksichtigt werden muß, daß der Toxinspiegel abhängig ist vom Zeitpunkt der Probeentnahme und dem Grad der Toxinbindung an den myoneuronalen Rezeptoren (Hauschild et al., 1985).

Richtlinien für den Nachweis (Centers for Disease Control, 1979):

a) Klinik

- Inkubation 2 Stunden bis 8 Tage, gewöhnlich 12 - 48 Stunden,
- Symptome sind vergleichbar mit Botulismus.

b) Labor und/oder epidemiologische Kriterien

- Toxinnachweis im Serum, Kot oder Nahrungsmittel oder
- Isolation von *Clostridium botulinum* aus der belasteten Speise oder aus Stuhlproben,
- Nachweis, ob Fisch aus epidemiologischen Gründen in Frage kommt.

3.7.1.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch kommen insbesondere das Guillain-Barre'-Liquorsyndrom und alle anderen Nahrungsmittelvergiftungen, v. a. mit Staphylokokken in Betracht (Sakaguchi, 1979). Das Guillain-Barre'-Liquorsyndrom ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Schwäche von mehr als einer Extremität.

Nach Heyward et al. (1981) kann Botulismus ausgeschlossen werden, wenn zu den beschriebenen Symptomen (s. u.), Wesensveränderungen oder asymmetrische neurologische Störungen und ggf. zusätzlich noch Fieber hinzukommen.

Nach Badhey et al. (1986) sind differentialdiagnostisch eine Beeinträchtigung cerebraler Gefäße meist unter Einbeziehung der Hauptarterien oder ihrer Äste, atypisches Guillain-Barre'-Syndrom und Multiple Sklerose in Betracht zu ziehen. Ferner kommen in Frage Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom, Trichinosis, Polyneuritis nach Diphtherie, Intoxikationen durch Chemikalien und psychische Störungen. Ihrer Meinung nach ähneln die neu-

rologischen Symptome einer Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung selten einem Botulismus.

Die gastrointestinalen Symptome können eine Appendizitis, eine Obstipation oder einen Herzinfarkt vortäuschen. Die Trockenheit im Rachen und Mundbereich kommen auch bei einer Pharyngitis vor (Donadia et al., 1971).

3.8.

Symptome

Die Inkubationszeit für Botulismus beim Menschen beträgt nach Sakaguchi (1979) gewöhnlich 12 - 36 Stunden, nach Gilbert (1974) 18 - 36 Stunden. Sie kann aber auch kürzer oder länger sein, d. h. 2 Stunden bis 14 Tage, (Sakaguchi, 1979) bzw. wenige Stunden bis 8 Tage, (Gilbert, 1974).

Die Krankheit verläuft umso ernster, je kürzer die Inkubationszeit ist (Sakaguchi, 1979). Häufig treten zuerst gastrointestinale Symptome wie Nausea, Vomitus, Diarrhoe und Kolik auf. Dies ist besonders bei Typ E der Fall. Die genannten gastrointestinalen Symptome können allerdings auch fehlen, so daß sofort neurologische Symptome erscheinen. Anfänglich sind dies Schwäche, Mattigkeit und Schwindel. Es kommt dann zu verschwommenen Sehen, Doppelsehen, Mydriasis und anderen Sehschwächen. Später treten dann Zungenlähmung, Schluckbeschwerden, Sprachschwierigkeiten und Mundtrockenheit oder Hypersalivation mit Aspirationspneumonie ein, eventuell folgt auch eine Obstipation. Schließlich wird eine Lähmung von Armen oder Beinen oder sogar eine schlaffe Tetraplegie beobachtet. Der Blutdruck fällt und der Exitus kann durch Atemstillstand nach einer Lähmung der Atemmuskulatur eintreten. Beim Typ E wurde außerdem Anurie und ein pharyngeales Erythem festgestellt.

Bei mildem Verlauf stehen die Augensymptome und Mundtrockenheit im Vordergrund (Sakaguchi, 1979).

Nach Badhey et al. (1986) sind die häufigsten Symptome Dysphagie, trockener Mund, Diplopie, Dysarthrie, Hirnnervenstörungen und eine symmetrisch absteigende Schwäche. Auch kann eine Harnretention eintreten.

Mindestens drei der folgenden Symptome kommen nach Heyward et al. (1981) beim Botulismus vor: Übelkeit, Brechreiz, Schluckstörungen, Doppelbilder, erweiterte Pupillen, trockener Rachen, respiratorische Insuffizienz, Ptosis, Obstipation, Diarrhoe und Harnretention.

Donadio et al. (1971) betrachten dagegen akute Hirnnervenausfälle mit symmetrischer, absteigender Schwäche oder Paralyse, Diplopie, Dysarthrie und Dysphagie als typisch für Botulismus. Die ersten Anzeichen beim Botulismus Typ E sind gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit oder Brechreiz, Brennen oder Schmerz im Oberbauchbereich (substernal), Blähungen, verminderte Darmaktivität und erweiterte Dünndarmschlingen (röntgenologisch darstellbar). Nach einer vorübergehenden Diarrhoe stellt sich oft Obstipation ein. Das Sensorium und die geistige Verfassung sind nicht beeinträchtigt. Ebenso sind Temperatur und Puls normalerweise physiologisch. Eine Mydriasis kann vorhanden sein. Stellreflexe können vermindert sein, bleiben aber symmetrisch. Es gibt keine Anzeichen der Beeinträchtigung des Pyramidensystems. Die Cerebrospinalflüssigkeit ist normal. Trockene Schleimhäute in Mund, Zunge und Pharynx können vorkommen (Donadio et al., 1971).

3.9.

Therapie

Zwei Faktoren sind bei der Behandlung der Patienten lebenswichtig, nämlich eine schnelle Diagnose und die frühe Applikation von Antitoxin. Daneben ist eine sym-

ptomatische Therapie unerlässlich (Gilbert, 1974).

Nach Donadio et al. (1971) sind in der Therapie des Botulismus drei Dinge entscheidend:

- 1) das nichtabsorbierte Toxin soll aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt werden,
- 2) noch zirkulierendes Toxin soll durch Verabreichung von Antitoxin neutralisiert werden (im Serum wurde noch dreieinhalb Wochen nach Verzehr des kontaminierten Nahrungsmittels zirkulierendes Toxin gefunden) und
- 3) die neuromuskuläre Blockade muß behandelt werden, u. U. ist eine mechanische Beatmung notwendig.

Die Verabreichung eines polyvalenten Antitoxins ist angezeigt, da eine Typenidentifizierung mindestens 24 Std. dauert. Im polyvalenten Antitoxin werden Typ A, B, E und F berücksichtigt. Durch die typenspezifische Komponente des polyvalenten Antitoxins erfolgt dann die Neutralisation des Toxins. Kreuzreaktionen beim internationalen Standard-Antitoxin sind zwischen dem Typ D und E oder zwischen Typ C und D möglich (Sakaguchi, 1979).

Bei einer frühen Behandlung des Patienten hat sich eine Magenspülung zur Entfernung der Erreger bzw. der Toxine bewährt (Sakaguchi, 1979; Donadio et al., 1971). Im fortgeschrittenen Stadium einer Vergiftung mit Atembeschwerden, ist die künstliche Beatmung und eventuell eine Tracheotomie angezeigt (Sakaguchi, 1979; Donadio et al., 1971).

Bei Obstipation empfiehlt sich ein hoher Darmeinlauf (Sakaguchi, 1979).

Die Verabreichung von Penicillin soll eine Abtötung der anwesenden Clostridien bewirken (Sakaguchi, 1979).

Nach Badhey et al. (1986) besteht die Standardtherapie aus einer Magenspülung und der Verabreichung von Penicillin-G und Antitoxin. Bei unbekanntem Botulismus-Typ wird trivalentes (ABE) Antitoxin verabreicht. Emetica sollten nicht angewendet werden. Empfehlenswert ist das

Absaugen des Mageninhalts mit der Nasenschlundsonde. Die Mortalität kann durch frühzeitige Verabreichung des Antitoxins reduziert werden. Die Mortalitätsrate bei Patienten über 60 Jahre war gegenüber jüngeren Patienten überproportional höher, wenn die Antitoxingabe unterblieb. Allergische Reaktionen konnten bei 9 - 17 % der Patienten nach Verabreichung des trivalenten Antitoxins beobachtet werden, wobei eine Anaphylaxie nur in weniger als 1,9 % vorkam.

Die Prognose ist außerdem abhängig vom Alter des Patienten. Die Mortalität ist bei Patienten unter 20 Jahren niedriger als bei Patienten über 20 Jahre. In den Vereinigten Staaten wurden den "Centers for Disease Control" zwischen den Jahren 1962 und 1969 mitgeteilt, daß in der Altersgruppe bis 20 Jahre die Todesrate kleiner als 10 % ist. Für ältere Patienten liegt sie zwischen 25 % und 40 %. Allerdings gibt es auch Todesfälle bei Neugeborenen ("sudden death infant").

3.10.

Prophylaxe

Nach Hobbs (1983) gehört toxin-E-produzierendes *Clostridium botulinum* zu der psychrophilen Art, die auch noch bei 5 °C Wachstum zeigt. Dies muß bei der ordnungsgemäßen Behandlung und Lagerung von Fisch bzw. Fischprodukten berücksichtigt werden. Eine der Maßnahmen, um das Wachstum von *Cl. botulinum* zu verhindern, ist die Behandlung mit Salz, wobei die Salzkonzentration abhängig ist von der Lagerungstemperatur. Bei einer Lagerungstemperatur von 20 °C bis 30 °C ist die erforderliche Salzkonzentration 5 %, bei einer Lagerungstemperatur von 10 °C ist eine Salzkonzentration von nur mehr 3 % erforderlich. Außerdem spielen der Grad der Kontamination, der pH-Wert und die Art des kontaminierten Nahrungsmittels eine Rolle.

Eine sichere Maßnahme ist das Erhitzen des Fisches in Form von Kochen, Braten, Backen etc. kurz vor dem Verzehr. Auch die Aufbewahrung in Nitritpökelsalz bei einer Konzentration von 100 - 200 ppm Nitrit im Salz, ist eine geeignete vorbeugende Maßnahme (Sakaguchi, 1979).

Heyward et al. (1981) betrachten die Lagerung von Fischen in Plastiksäcken besonders dann als problematisch, wenn Maßnahmen wie Einsalzen oder vollständiges Garen nicht gewährleistet sind. Dies ist besonders bei Eingeborenen in Alaska der Fall. In Plastiksäcken wird ein relatives anaerobes Klima geschaffen, welches für die Auskeimung von *Cl. botulinum*-Sporen ideal ist.

Gilbert (1974) empfiehlt als Prophylaxe:

- Zerstörung der Sporen durch Hitze oder Bestrahlung
- Verhindern der Vermehrung der Bakterien durch pH-Wert-Senkung, Kühlung oder Gefrieren; Wasserentzug durch Trocknung oder durch Zusetzen von Salz oder Zucker können das Bakterienwachstum ebenso verhindern wie inhibitorische Substanzen (Nitritpökelsalz)
- Inaktivierung von Toxinvorstufen durch Kochen vor dem Verzehr

Huss et al. (1974) schlagen zur Reduzierung des *Cl. botulinum*-Gehalts bei Zuchtforellen folgendes vor:

- Lagerung unter hygienischen Bedingungen in künstlichen Behältern
- Saubere Wasserversorgung
- Umgehendes Ausnehmen von Schlachtfisch
- Schnelles Kalken der Teiche mit Branntkalk reduziert deren Kontamination

3.11.

Besonderheiten

In der BRD unterliegt der Verdacht auf Botulismus der Meldepflicht nach dem Bundesseuchengesetz.

3.12.

Literatur

Badhey H, Cleri D J, D`Amato R F, Vernaleo J R, Veinni V, Essler T J, Wallman A A, Mastellone A, Giuliani M, Hochstein L

Two Fatal Cases of Type E Adult Food-Borne Botulism with Early Symptoms and Terminal Neurologic Signs
J Clin Microbiol, 23, 616-618, 1986

Baumgart J

Nachweis von Clostridium botulinum Typ E bei handelsfertigen Forellen

Fleischw, 11, 1545-1546, 1970

Black R E, Gunn R A

Hypersensitivity Reactions Associated with Botulinal Antitoxin

Am j med, 69, 567-570, 1980

Centers for Disease Control

U. S. Department of Health and Human Services

Public Health Service

Foodborne Disease: Annual Summary 1978

Atlanta, Georgia, Nov 1979

Cherington M, Ryan D W

Treatment of Botulism with Guanidine

New Eng J Med, 282, 195-197, 1970

Donadio J A, Gangarosa E J, Faich G A

Diagnosis and Treatment of Botulism

From the Centers for Disease Control

J infect Dis, 124, 108-112, 1971

Gilbert R J

Food-borne Infections and Intoxications - Recent Trends
and Prospects for the Future

In: Food Microbiology: Advances and Prospects

The Society for Applied Bacteriology, Symposium 11

Edited by Roberts T A and Skinner F A

Academic Press, London, New York, Tokyo, Toronto, 52-53,
1983

Gilbert R J

Staphylococcal food poisoning and botulism

Postgr Med J, 50, 603-611, 1974

Hauschild A H W, Gauvreau L

Food-borne botulism in Canada 1971 - 84

Can Med Assoc J, 133, 1141-1146, 1985

Hauschild A H W

Microbial Problems in Food Safety With Particular Re-
ference to Clostridium Botulinum

In: The Safety of Foods

Edited by Graham H D

Westport, Conn, 2, 68-107, 1980

Heyward W L, Bender T R

Botulism in Alaska, 1947 -1980

International Conference on the Biomedical

Academic Press, New York, 285-289, 1981

Hobbs G

Food poisoning and fish

J R Soc Health, 103, 144-149, 1983

Huss H H, Pedersen A, Cann D C

The incidence of *Clostridium botulinum* in Danish trout Farms

J Fd Technol, 9, 445-458, 1974

Metzger J F, Lewis G E

Human-Derived Immune Globulins for the Treatment of Botulism

Rev Infect Dis, 1, 689-692, 1979

Morbidity and Mortality Weekly Report

Botulism Associated with Commercially Distributed Kap-chunka - New York City

MMWR, 34, 546-547, 1985

Rolle M, Mayr A

Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre für Tierärzte, Biologen und Agrarwissenschaftler

Enke-Verlag, Stuttgart, 5, 873-874, 1984

Sakaguchi G

Botulism

In: Food-borne Infections and Intoxications

Edited by Riemann H and Bryan F L

Academic Press, New York, San Francisco, London, 2, 390-442, 1979

Smith L D

Botulism: The Organism, its Toxins, the Disease

Charles C Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1977

4.

Fischvergiftung durch Scombrototoxin

4.1.

Beschaffenheit

Scombrototoxin ist eine toxische Substanz, die in unsachgemäß haltbar gemachten Seefischen, insbesondere in Fischen der Familie der Scomberesocidae und Scombridae (Makrelen- und Thunfischartige) mit dunklem Fleisch gefunden wird. Die genaue chemische Zusammensetzung des Scombrototoxins ist unbekannt, es wird aber angenommen, daß es ein Komplex ist, der sich aus verschiedenen Substanzen (u. a. Histamin, Saurin) zusammensetzt (Halstead, 1978).

Die frühere Meinung, daß Histamin die alleinige Ursache ist, wird von mehreren Autoren bezweifelt. Nach Hobbs (1983) kann die große Variation der klinischen Symptome als Beweis dafür gelten, daß mehr als ein Toxin beteiligt ist. Auch zieht er in Betracht, daß das "Toxin" ein Aminoxydaseinhibitor sein könnte. Dadurch würde der normale Abbau von Histamin im Darm verhindert und somit Histamin im Verdauungstrakt angereichert und vermehrt resorbiert. Ebenso könnte es sich (Hobbs, 1983) um eine unbekannte Verbindung handeln, die in den Kreislauf gelangt und dadurch die Ausschüttung von Histamin im Körper bewirkt. Eine andere Theorie von Hobbs zeigt die Möglichkeit auf, daß die unmittelbaren Symptome im Kopfbereich (Gesichtsausschlag, Anschwellen des Gesichtes, brennendes Gefühl im Mund) auf die Resorption von Histamin über die Mundschleimhaut, die gastrointestinalen Symptome aber auf eine andere Verbindung zurückzuführen sind. Fest steht, daß Fälle von Scombrototoxismus bekannt

wurden, bei denen in dem verdächtigen Fisch keinerlei Histamin nachgewiesen wurde (Hobbs, 1983; Sinell, 1980). Versuche ergaben, daß die orale Verabreichung von großen Histaminmengen, wie sie z. B. in verdorbenem Fisch vorkommen, bei den meisten Säugetieren, wie auch beim Menschen, nicht zu Vergiftungserscheinungen führt. In Verbindung mit anderen Ergebnissen läßt dies den Schluß zu, daß es sich bei Scombrototoxin nicht um Histamin allein, sondern um einen Komplex von Substanzen handelt, der Histamin, Saurin und möglicherweise noch nicht identifizierte toxische Produkte enthält, die durch bakterielle Aktivität in dunklem Fischfleisch entstehen (Halstead, 1978).

Auch wenn Histamin nicht als einzige toxische Substanz in Frage kommt, so sind sich die meisten Autoren jedoch darüber einig, daß der Hauptfaktor das Histamin darstellt. Deshalb sprechen manche Autoren auch von einer Histaminvergiftung (Askar et al., 1969).

Das in der Fischmuskulatur vorkommende Histidin kann durch bestimmte Bakterien (s. u.) in Histamin umgewandelt werden. Die Folge ist häufig eine allergieähnliche Reaktion (Halstead, 1978). Diese Erkrankung ist die einzig bekannte Form einer Vergiftung durch bakteriell bedingten Fischfleischverderb (Gilbert, 1983).

4.2.

Vorkommen

Japanische Wissenschaftler haben als erste die Histaminvergiftung als solche erkannt. Die Histaminvergiftung stellt aber ein weltweites Problem v. a. in den Ländern dar, in denen bestimmte Arten von Fisch recht häufig gegessen werden.

In Japan wurden zwischen den Jahren 1951 und 1954 mindestens 14 Fälle beobachtet. Es waren 1215 Personen ohne einen tödlichen Verlauf betroffen (Halstead, 1978).

Die "Centers for Disease Control" (1979) registrierten 1978 30 Fälle.

Zwischen 1976 und 1980 kam es in England zu 79 Fällen mit 276 erkrankten Personen, wobei 66 % der Ausbrüche durch geräucherte Makrelen verursacht wurden (Gilbert, 1983). In den Jahren 1981 - 1982 wurde in England und Wales 51 mal Scombrotismus diagnostiziert.

4.2.1.

Bildung von Histamin

Fische sind leicht verderbliche Nahrungsmittel. Werden sie nach dem Fang längere Zeit höheren Außentemperaturen ausgesetzt, so kommt es zu einer Zersetzung des Fleisches. Es handelt sich überwiegend um eine Eiweißzersehung, die einerseits durch eigene Enzyme des Fischfleisches, andererseits aber hauptsächlich durch Bakterien erfolgt (Askar et al., 1969). Der schnelle Befall des Fischfleisches mit Mikroorganismen und die daraus folgende schnelle Zersetzung ist begründet in dem großen Wassergehalt des Fischfleisches, der das Eindringen und das Wachstum der Keime erleichtert. Die Haut des Fisches ist an der Luft nicht nur wenig widerstandsfähig gegen Erreger, sondern häufig auch ein guter Nährboden.

In sich zersetzendem Fisch steigt der Gehalt an verschiedenen biogenen Aminen. Dies sind in erster Linie Histamin, Cadaverin, Putrescin, Spermin, Tyramin, Methyl- und Dimethylamin, Trimethylamin und Phenylethylamin (Askar et al., 1969).

Zur Bildung von Histamin und auch anderen Aminen ist freies Histidin und seine bakterielle Decarboxylierung v. a. von L(+)-Histidin erforderlich. Autolytische oder bakterielle Proteolyse spielen wahrscheinlich bei der Freisetzung von Histidin aus Gewebsprotein eine Rolle (Taylor, 1986). Die Decarboxylasen sind in Fischfleisch und in den Mikroorganismen vorhanden. Bei Bakterien zei-

gen die Decarboxylasen eine besondere Aktivität (Askar, 1984).

Zu den aktiven Histaminbildnern gehören *Proteus morganii*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus retgeri* und *Klebsiella pneumoniae* (Behling et al., 1982). Nach Taylor (1986) sind histaminproduzierende Bakterien zwar aus Haut, Kiemen, Darm und Muskel von verdorbenen Fischen isoliert worden, gehören aber nicht zur normalen Mikroflora von frisch gefangenem Fisch. Sie sind vielmehr nach einer Kontamination beim Fang zu finden. Die Mikroflora von Fischen entspricht normalerweise der Mikroflora ihres marinen Lebensraumes. Dazu gehören unter anderem *Pseudomonas*, *Achromobacter*, *Flavobacterium*, *Vibrio*, *Micrococcus*, *Bacillus* und coryneforme Keime. Enterobacteriaceae werden selten und *Cl. perfringens* wird gelegentlich gefunden (Taylor, 1986).

Proteus morganii, *Klebsiella pneumoniae* und *Hafnia alvei* sind die einzigen histaminbildenden Bakterien, die tatsächlich aus Fischproben, die an Vergiftungsfällen beteiligt waren, isoliert wurden (Taylor, 1986). Bei *Proteus morganii* scheinen alle Arten eine Histidindecarboxylase zu besitzen, während dies z. B. bei *Klebsiella pneumoniae* und *Lactobacillus buchneri* nur bei einigen Arten der Fall ist (Taylor, 1986).

Nach Askar (1984) können außerdem an der Histaminbildung *Escherichia freudii* und *E. coli* beteiligt sein. Von getesteten *Salmonella*-Stämmen besitzen 50 % eine aktive Histidin-Decarboxylase.

Meistens sind nach Russell et al. (1986) *Proteus* sp., *Clostridium* sp., *Escherichia* sp., *Salmonella* sp. und *Shigella* sp. an der Decarboxilierung beteiligt.

4.2.2.

Einflußgrößen auf die Histaminbildung

Die Menge der sich bildenden Aminmengen ist größtenteils

abhängig von der Lagerungszeit und der Lagerungstemperatur.

Der Einfluß dieser zwei Faktoren auf den Histamingehalt von Meerestieren wurde von Edmunds et al. (1975) untersucht und ist in Tabelle 11 zusammengefaßt. Die Werte sind angegeben in ppm.

Fischart	Lagerungszeit in Tagen					
	bei 4°C			bei 24°C		
	0	7	14	0	1	2
Makrele	0.32	0.65	0.60	0.73	17.77	237.97
Forelle	0.08	0.19	0.90	0.17	2.13	1.67
Meeräsche	0.19	0.26	0.67	0.23	24.70	27.13
Garnele	0.22	0.52	0.96	0.40	0.63	0.37
Zwergwels	0.15	0.46	1.74	0.10	3.23	1.80

Tab 11: Histamingehalte [ppm] bei verschiedenen Lagerungstemperaturen

Nach Taylor (1986) sind meist solche Fische in eine Histaminvergiftung verwickelt, deren Lebensraum sich in wärmeren Gewässern befindet. Oft verbleiben die Fische nach dem Fang noch längere Zeit in den warmen Gewässern, bis sie dann an Bord gebracht werden. Auch kann die Kühlmöglichkeit auf primitiv ausgerüsteten Schiffen, wie sie in manchen Ländern noch vorkommen, ungenügend sein. Diese Voraussetzungen sind ideal für die Vermehrung der Bakterien, da die meisten der histaminbildenden Bakterien mesophil sind. Es wurden aber auch psychrophile Histaminbildner isoliert.

Untersuchungen über Wachstumsverhalten von histaminbildenden Bakterien bei unterschiedlichen Temperaturen haben bei verschiedenen Autoren zu uneinheitlichen Ergebnissen geführt. Eine Erklärung dafür findet Taylor (1986) darin, daß der im Ausgangsmaterial befindliche Bakterientyp und Bakteriengehalt unterschiedlich war. Histaminproduzierende Bakterien können in zwei Kategorien eingeteilt werden:

- Bakterien, die große Mengen an Histamin produzieren,

wie *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia aerogenes* und

- Bakterien, die geringe Mengen an Histamin produzieren, wie *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii* und *Escherichia coli*.

Pechanek et al. (1980) untersuchten den Gehalt von Histamin, Cadaverin und Tyramin in verschiedenen Fischen. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 12.

		Histamin	Cadaverin	Tyramin
Hering	Vollkonserve	2.24	6.21	1.85
Hering	mariniert	3.04	5.80	2.18
Makrele	Vollkonserve	6.11	4.00	1.85
Makrele	tiefgefroren	0.10	< 0.05	< 0.10
Makrele	geräuchert	576.00	141.00	24.86
Thunfisch	Vollkonserve	79.00	94.00	2.30
Sardelle	Vollkonserve	176.00	52.50	58.70

Tab 12: Gehalte von Aminen, angegeben in ppm

Untersuchungen haben ergeben, daß Fischarten mit dunklem Fleisch (Makrele) immer Histamin enthalten, zumindest in kleineren Mengen von etwa 20 - 30 ppm (Askar, 1984; Wurziger et al., 1978). In Fischen mit hellem Fleisch liegt der Histamingehalt unter 1 ppm. In Fischprodukten kommen relativ höhere Werte vor, insbesondere in Marinaden (Askar, 1984).

4.2.3.

Biogene Amine als Frischekriterium von Fischen

Biogene Amine sind oft als Zeichen einer Qualitätsverminderung bzw. Genußuntauglichkeit anzusehen (Askar, 1984; Halstead, 1978). Insbesondere Histamin, Tyramin und Cadaverin können zur Beurteilung herangezogen werden, wobei stark erhöhte Histaminwerte auch in solchem Fleisch nachgewiesen werden können, bei dem weder ge-

ruchliche noch geschmackliche Veränderungen wahrnehmbar sind (Askar, 1984).

Nach Halstead (1978) kann scombrototoxinhaltiges Fischfleisch häufig sofort an einem scharfen oder "pfeffrigen" Geschmack festgestellt werden.

Während des Fischverderbs nimmt der Gehalt an Histamin, Putrescin und Cadaverin zu, während der Gehalt an Spermin und Spermidin abnimmt (Karmas, 1981).

Karmas (1981) bestimmt den Frischegrad von Fisch deshalb durch den sogenannten "Biogenic Amine Index" (BAI).

$$\text{BAI} = \frac{\text{Histamin} + \text{Putrescin} + \text{Cadaverin}}{1 + \text{Spermin} + \text{Spermidin}}$$

Werte von mehr als 10 bedeuten eine Qualitätsverminderung.

Auch Trimethylamin ist ein Indikator für den Frischegrad. Es ist für den unangenehmen Geruch von verdorbenem Fisch verantwortlich. Im fangfrischen Fisch liegt der Gehalt an Trimethylamin unter 10 - 20 ppm Fisch. Er steigt langsam an und erreicht dann schnell höhere Werte. Die empfohlenen Grenzwerte liegen zwischen 50 und 150 ppm Fisch (Askar et al., 1969).

4.3.

Wirkungscharakter

4.3.1.

Aufgaben von Histamin

Endogenes Histamin spielt eine wichtige Rolle in einer Reihe von physiologischen und pathologischen Vorgängen, z. B. bei Vasodilatation, Anaphylaxie, Magensäureproduktion etc. (Taylor, 1986).

In geringen physiologischen Dosen ist Histamin eine lebensnotwendige Substanz. Steigt die Menge über den physiologischen Bedarf, kommen seine toxischen Effekte zur Wirkung (Taylor, 1986).

4.3.2.

Metabolismus

Eine physiologische Inaktivierung des Histamins erfolgt

- a) v. a. durch Desaminierung über die Di-Aminoxydase oder die Mono-Aminoxydase, wobei Imidazolessigsäure entsteht, oder
- b) durch N-Methylierung mittels einer spezifischen Histamin-N-Methyltransferase, wobei 1-Methylhistamin entsteht, welches weiter abgebaut wird, außerdem auch
- c) durch N-Acetylierung,
- d) N-Mono-Methylierung und
- e) N-Di-Methylierung (Askar, 1984).

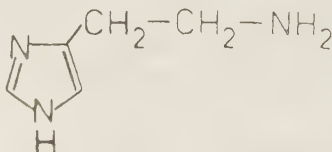
Vom Organismus werden nur etwa 60 % des aufgenommenen Histamins resorbiert. Beim Durchtritt durch die Darm-schleimhaut erfolgt eine weitgehende Entgiftung v. a. durch Acetylierung, aber auch durch oxydative Desaminie-rung (Askar, 1984).

4.3.3.

Eigenschaften und Wirkung des Histamins

Die Summenformel für Histamin ist $C_5 H_9 N_3$

Strukturformel



4-(2-Aminoäthyl)Imidazol

Histamin ist hitzestabil, deshalb können auch Vergif-tungen nach dem Genuß von wärmebehandelten Fischkon-serven entstehen, wenn das Konservierungsgut bereits vorher mit Bakterien verunreinigt war (Askar, 1984).

Es entsteht durch Decarboxilierung der freien Aminosäure Histidin. Histamin ist löslich in Wasser, Alkohol und heißem Chloroform, aber nur leicht löslich in Äther (Stecher, 1960).

Endogenes Histamin wird in Mastzellen und basophilen Granulozyten gebildet und gespeichert. Eine Speicherung findet wahrscheinlich auch in anderen Zellen statt (Taylor, 1986).

Nach Halstead (1978) ist Histamin ein normaler Bestandteil von Geweben. Entsprechend der unterschiedlichen Verteilung der Mastzellen ist der Gehalt allgemein in der Lunge und in der Haut hoch, aber niedrig in der Muskulatur der meisten Tiere.

Histamin reagiert, anders als andere Agonisten sowohl mit H_1 - als auch mit H_2 -Rezeptoren.

Die Resorption toxischer Histamindosen im Verdauungstrakt kann an den verschiedenen Organsystemen im menschlichen Organismus eine Antwort bewirken (Taylor, 1986):

a) kardiovaskuläres System

- Dilatation peripherer Blutgefäße und Kapillaren (H_1 - und H_2 - Rezeptoren)
- Dilatation von Arterien (v. a. H_2 - Rezeptoren), daraus resultieren die Symptome Blutdruckabfall, Erröten und Kopfweh
- Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren (H_1 - und H_2 - Rezeptoren) mit Verlust von Plasma ins umliegende Gewebe, daraus resultieren die Symptome Ödeme und Urtikaria, außerdem entsteht Hämokonzentration und Erhöhung der Blutviskosität
- Zunahme der Frequenz und der Kontraktilität am Herz (H_2 - Rezeptoren), daraus resultiert wahrscheinlich das Herzklopfen

b) glatte extravaskuläre Muskulatur

- Kontraktion der Darmmuskulatur (v. a. H_1 - Rezeptoren), so erklären sich Bauchkrämpfe, Diarrhoe und Vomitus

c) Nervensystem

- Stimulierung von sensorischen und motorischen

Neuronen (H_1 - Rezeptoren), daraus resultieren wahrscheinlich die Schmerzen und der Juckreiz, die als Begleiterscheinung bei Urtikaria auftreten.

4.4.

Toxizität von Histamin

Nach Stecher (1960) beträgt die LD_{50} für Histamin bei intraperitonealer Injektion bei Mäusen 13 g/kg.

Simidu und Hibiki (1955 in Halstead, 1978) berichten, daß eine Vergiftung mit scombrotoxinhaltigen Fischen ab einer Histaminmenge von ca. 1 g/kg Fischmuskel beim Menschen zu erwarten ist.

Auch Russel et al. (1986) beobachteten häufig bei Vergiftungsfällen bis zu 1 Gramm freier Base je Kilogramm Fisch.

Die gesamte Histaminaufnahme beträgt in Westeuropa pro Person bei einer Mahlzeit meist weniger als 4 mg. Der Vergiftungsgrad größerer aufgenommener Mengen ist in Tabelle 13 aufgelistet (Askar, 1984).

8 - 40 mg	fürhten zu leichter Vergiftung
70 - 1000 "	" " mittlerer "
1500 - 4000 "	" " schwerer "

Tab 13: Vergiftungsgrad nach unterschiedlicher Histaminaufnahme

Bei Magenkranken liegen die Werte erheblich niedriger. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Histamin, Putrescin und Cadaverin wird die Toxizität von Histamin verstärkt (Askar, 1984). Dies wird jedoch von Taylor (1986) in Frage gestellt.

Eine theoretische Möglichkeit, die Toxizität von Histamin durch andere biogene Amine zu erhöhen, bestünde nach Taylor (1986) in

- a) der Hemmung von histaminmetabolisierenden Enzymen
- b) oder der Beeinflussung der Schutzfunktion von Mucin, welches Histamin bindet.

Die Anwesenheit von Verstärkern könnte die Schwelle der toxischen Dosis von Histamin erniedrigen. Die Dosis wäre dann abhängig von der Art des Nahrungsmittels, vom Gehalt der Verstärker und von der Art der Verstärker (Taylor, 1986). Die Art und die Menge der Verstärker wäre wiederum abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Zusammensetzung der Mikroflora und deren metabolischen Fähigkeit, der natürlichen Zusammensetzung des Nahrungsmittels und dem Verderbnisgrad.

Geiger (1955) ist der Ansicht, wenn Histamin der alleinige Verursacher von Scobrotoxismus ist, dann muß entweder seine Entgiftung im Organismus gestört sein oder bestimmte Voraussetzungen im Magen-Darm-Trakt führen zu einer beschleunigten Resorption von Histamin, so daß der Entgiftungsprozess nicht mit der raschen Aufnahme in den Blutkreislauf standhalten kann.

Normalerweise ist die Anwesenheit von Histamin in der Nahrung ohne große Bedeutung für den Organismus, da nur geringe Mengen im Verdauungstrakt resorbiert werden. Gelegentlich jedoch können Histamine aus Nahrungsmitteln die Darmbarriere durchbrechen und wenn genügend Histamin in die Blutbahn gelangt, kommt es zu einer Vergiftung (Taylor, 1986).

Die Toxizität von Histamin soll ebenfalls durch Histaminphosphat, auch als Saurin bezeichnet, verstärkt werden (Askar et al., 1969). Taylor (1986) betrachtet Saurin als einen Artefact, welcher bei der Bearbeitung des Untersuchungsmaterial entsteht.

Auch die zusätzliche Aufnahme von Alkohol oder bestimm-

ter Medikamente steigert die Toxizität (Askar, 1984). Der Grund für eine individuell verschiedene Empfindlichkeit ist der unterschiedliche Aminoxydasespiegel im Darm (Askar, 1984).

4.5.

Nachweis von Histamin

Zur Bestimmung des Histamingehalts im Fisch werden die nachfolgend aufgelisteten vereinfachten und schnellen Methoden angewandt (Askar, 1984):

- a) Extraktion und Dünnschichtchromatographie
- b) Dünnschichtelektrophorese
- c) fluorimetrische Methode nach einer Reaktion mit o-Phthalaldehyden

Nach Taylor (1986) gibt es auch einige enzymatische Bestimmungsmethoden, die sich aber in der Praxis nicht durchgesetzt haben.

4.6.

Diagnose

Die Diagnose kann nur dann als gesichert gelten, wenn der Histaminnachweis geführt wurde (Askar, 1984; Taylor, 1986). Wegen der individuellen Empfindlichkeit können daher bereits aufgenommene Histaminmengen ab 8 mg (Askar, 1984) zu leichten Vergiftungserscheinungen führen und somit der Nachweis dieser Mindestmenge beweisend sein.

Bei einem Gruppenausbruch ist die Erkrankungsrate meist 100 %. Wird roher Fisch verzehrt, ist die Erkrankungsrate meist kleiner als 100 %, da das Histamin in den Fischorganen unterschiedlich verteilt ist. Gewöhnlich ist der

Histamingehalt in Geweben, die den Kiemen und den Darm benachbart sind, höher (Taylor, 1986).

Für die Diagnose wurden in den USA folgende Richtlinien und Leitsymptome zusammengestellt (Centers for Disease Control, 1979):

a) Klinik

- Inkubationszeit 1 Min. - 3 Std., gewöhnlich weniger als 1 Std.,
- klinische Symptome ähneln einer Histaminvergiftung, oft einschließlich Erröten, Kopfweg, Schwindel, brennen von Mund und Rachen, gastrointestinale Symptome, Urtikaria und generalisierter Pruritus.

b) Labor, technische und/oder epidemiologische Kriterien

- Nachweis des erhöhten Histaminwertes im noch vorhandenen Nahrungsmittel oder
- Untersuchung, ob verzehrter Fisch aufgrund seiner Familienzugehörigkeit als Histaminträger in Frage kommen könnte.

4.6.1.

Differentialdiagnose

Als Differentialdiagnose zur Histaminvergiftung kommt eine Nahrungsmittelallergie in Betracht. Auf eine Histaminvergiftung kann geschlossen und diese nach Taylor (1986) leicht gegen die Nahrungsmittelallergie abgegrenzt werden, wenn

- a) aus dem Vorbericht keine Allergie gegenüber dem entsprechenden Nahrungsmittel bekannt ist,
- b) mehrere Personen von der Erkrankung betroffen sind und
- c) ein hoher Gehalt an Histamin in dem verdächtigen Nahrungsmittel vorhanden ist.

Außerdem kann man Allergien durch den fehlenden Nachweis von IgE ausschließen (Taylor, 1986).

Differentialdiagnostisch ist auch die Ciguatera-Vergiftung zu beachten. Die Histaminvergiftung kann von ihr unterschieden werden, durch die nur bei der Histaminvergiftung plötzlich auftretenden Symptome wie Erröten, Schweißausbruch und brennendes Gefühl im Mund. Bei einer Ciguatera-Vergiftung ist die Gabe von Antihistaminika wirkungslos (Gillespie et al., 1986).

Nach Russel et al. (1986) ist auch eine Nahrungsmittelvergiftung durch Salmonellen in Betracht zu ziehen.

4.7.

Symptome

Die Inkubationszeit ist in der Regel sehr kurz. Bereits wenige Minuten, aber auch erst einige Stunden nach dem Fischgenuß können die ersten Symptome auftreten (Taylor, 1986).

Aufgrund einer individuellen Empfindlichkeit können bei Personen, die die gleiche Menge an Fisch bzw. Histamin aufgenommen haben, die Symptome unterschiedlich stark ablaufen. Gewöhnlich werden milde Verlaufsformen mit einem großen Spektrum an Symptomen beobachtet. Die Symptomatik kann nach Taylor (1986) unterteilt werden

- a) in Hautsymptome mit Ausschlag, Urticaria, Ödeme, lokalisierter Rötung,
- b) in gastrointestinale Symptome mit Nausea, Vomitus, Diarrhoe und Krämpfen,
- c) in hämodynamische Symptome mit Blutdruckabfall und
- d) in neurologische Symptome mit Kopfweg, Herzklopfen, Erröten, Juckreiz, brennendem Gefühl und Prickeln.

Die Symptome können dabei einzeln, in verschiedenen Kombinationen und in seltenen Fällen auch zusammen mit zeitlicher Verschiebung oder gleichzeitig auftreten. In den meisten Fällen klingen die Symptome ohne Behandlung innerhalb den nächsten Stunden ab, seltener bleiben sie einige Tage bestehen (Taylor, 1986).

In schweren Fällen können sich Bronchospasmus, Erstikungsanfälle und Atemnot entwickeln. Die Gefahr eines Schocks ist gegeben. Außerdem können Fieber, Schüttelfrost, Tremor, metalliger Geschmack, Zyanosis an Lippen, Gaumen und Zunge (Halstead, 1978) auftreten.

Nach Halstead (1978) können auch Symptome einer Ciguatera- und Scombrototoxin-Vergiftung zusammen vorkommen, wenn beide Toxine in dem verzehrten Fisch vorhanden waren.

Nach Russell et al. (1986) ähneln sich in den meisten Fällen die klinischen Symptome. Sie bestehen aus der Änderung der Geschmacksempfindung (scharfer oder pfeffriger Geschmack), Gefühl der Beklemmung, Hyperämie (besonders im Gesicht und Nacken), Nausea, Pruritus, Kopfschmerz, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel, Schwäche, Tachykardie und in einigen Fällen ernste respiratorische Beschwerden und Schock. Beobachtet wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Vergiftung und Alkoholkonsum.

4.8.

Therapie

Die Symptome verschwinden i. d. Regel ohne Behandlung innerhalb von 8 - 10 Std. von selbst (Blakesley, 1983; Halstead, 1978).

Erfolgt eine Behandlung mit Antihistaminika, sind die Symptome innerhalb von 2 - 3 Std. verschwunden (Blakesley, 1983).

Blakesley (1983) beschreibt die prompte Wirkung von Cimetidin, einen H_2 -Antagonisten, bei Vergiftungsfällen. Eine Infusion von 300 mg Cimetidin i.v. über einen Zeitraum von mehreren Minuten bis zu einer halben Stunde läßt die Symptome der Histamineinwirkung noch während der Infusion fast vollständig verschwinden. In der Regel wird eine Therapie nach der Infusion noch oral mit je-

weils weiteren 300 mg Cimetidin im Abstand von mehreren Stunden weitergeführt. Ein erneutes Aufflammen der Symptome wird nicht beobachtet.

Auch nach Russell et al. (1986) sprechen die meisten Patienten auf Antihistaminika an. Er empfiehlt hohe Dosen von H_2 -Antagonisten (Cimetidin).

Nach Taylor (1986) ist ebenfalls die beste Therapie die mit Antihistaminika. Jedoch zieht er H_1 -Antagonisten, wie Diphenhydramin oder Chlorphenamin, gewöhnlich bei der Behandlung einer Histaminvergiftung vor, obwohl auch er von der Wirkung von H_2 -Antagonisten überzeugt ist. Goodman et al. (1955) empfehlen Epinephrin, welches die Symptome verhindert oder ihnen entgegenwirkt, wenn es frühzeitig verabreicht wird. Wenn bereits Scombrototoxin absorbiert wurde, muß ein Antihistaminikum gegeben werden. Eine Kombination von Epinephrin, Cortison und Diphenhydramin (Benadryl[®]) soll zu einer schnellen Besserung der Patienten führen. Bei Schockzustand sind in jedem Fall zusätzlich entsprechende Maßnahmen erforderlich (Halstead, 1978).

4.9.

Prophylaxe

Askar et al. (1969) empfehlen als Maßnahmen, die Histaminbildung in Grenzen zu halten:

- sorgfältiges Entfernen des Blutes nach dem Fang
- einwandfreie Hygiene
- kühlen ($< 7^{\circ}\text{C}$), einleisen bzw. frosten

Nach Halstead (1978) sollen frisch gefangene Fische entweder sofort verzehrt oder gleich einer Kühlmaßnahme unterzogen werden. Vorsicht ist bei Fischen geboten, deren Kiemen bereits Fäulniserscheinungen zeigen. Diese Fische sollen nicht mehr als Nahrungsmittel verwendet werden. Bei solchen Veränderungen verringert auch das Frosten, Kochen, Eindosen oder Räuchern kaum die Wahr-

scheinlichkeit einer Vergiftung (Russell et al., 1986).

4.10.

Gesetzliche Maßnahmen

Die Festlegung von Grenzwerten stellt eine prophylaktische Maßnahme des Gesetzgebers zur Verhinderung von Vergiftungen durch Histamin dar. Ferner kann über Verordnungen der Ablauf der Schlachtung und die Gestaltung der Kühlkette geregelt werden.

Die empfohlenen und gesetzlichen Höchstwerte schwanken dabei zwischen 35 und 300 ppm Histamin (Askar et al., 1969).

Nach Wurziger et al. (1978) eignet sich Fischfleisch mit mehr als 80 ppm Histamin nicht mehr zum Verzehr.

Im Auftrag der FAO/WHO sammelte Taylor (1983) die Grenzwerte, die für Histamin in verschiedenen Länder vorgeschlagen worden waren. Es waren 100 ppm (BRD, Kanda, Finnland, Schweiz) bzw. 200 ppm (CSSR, Schweden, USA). In den USA beträgt der inoffizielle tolerierbare Wert im handelbaren Fisch 100 ppm (Russel et al., 1986).

In der Bundesrepublik Deutschland wird ab 1988 der Verkehr mit Fischen mittels einer Verordnung des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit geregelt. Danach dürfen Fische, Fischteile und Fischerzeugnisse mit einem Histamingehalt über 200 ppm als Lebensmittel nicht in den Verkehr gebracht werden (Tiergesundheitsdienst, 1988). Nach dieser Verordnung müssen 10 Stichproben gleichartiger Sendungen von Fischen, Fischteilen und Fischerzeugnissen folgende drei Kriterien erfüllen:

- 1) der Mittelwert aller Proben darf nicht mehr als 100 ppm betragen

- 2) nur 2 Proben dürfen maximal 200 ppm enthalten
- 3) keine Probe darf mehr als 200 ppm enthalten

4.11.

Literatur

Askar A

Histamin und Fischhygiene

Z Gesamte Hyg, 30, 699-701, 1984

Askar A, Treptow T

Biogene Amine in Lebensmittel

Eugen Ulmer, Stuttgart, 1969

Behling A R, Taylor S L

Bacterial histamine production as a function of
temperature and time

J Food Sci, 47, 1311, 1982

Blakesley M L

Scnrobroid Poisoning: Prompt Resolution of Symptoms with
Cimetidine

Ann Emerg Med, 12, 104-106, 1983

British Medical Journal

Illness associated with fish and shellfish in England and
Wales, 1981-2

Brit Med J, 287, 1284-1285, 1983

Centers for Disease Control

U. S. Department of Health and Human Services

Public Health Service

Foodborne Disease: Annual Summary 1978

Atlanta, Georgia, Nov 1979

Edmunds W J, Eitenmiller R R

Effect of storage time and temperature on histamine content and histamine decarboxylase activity of aquatic species

J Food Sci, 40, 516, 1975

Geiger E

Role of histamine in poisoning with spoiled fish

Sci, 121, 865-866, 1955

Gilbert R J

Food-borne Infections and Intoxications - Recent Trend and Prospects for the Future

In: Food Microbiology: Advances and Prospects

The Society for Applied Bacteriology, Symposium 11

Edited by Roberts T A and Skinner F A

Academic Press, London, New York, Tokyo, Toronto, 54-55, 1983

Gillespie N C, Lewis R J, Pearn J H, Bourke A T C, Holmes M J, Bourke J B, Shields W J

Ciguatera in Australia: occurrence, clinical features, pathophysiology and management

Med J Austr, 145, 584-590, 1986

Goodman L S, Gilman A

The pharmacological basis of therapeutics

MacMillan Co, New York, 2, 1931

Halstead B W

Poisonous and Venomous Marine Animals of the World

The Darwin Press, Princeton, New Jersey, 417-435, 1978

Hobbs G

Food poisoning and fish

J R Soc Health, 103, 144-149, 1983

Karmas E

Biogenic amines as indicator of seafood freshness

L W T, 14, 273, 1981

Pechanek U, Blaicher G, Pfannhauser W, Sinell H J

Einführung in die Lebensmittelhygiene

Paul Parey, Berlin, Hamburg, 1980

Russell F E, Maretic'Z

Scombroid Poisoning: Mini-Review with Case Histories

Toxicon, 24, 967-973, 1986

Stecher P G

The Merck index of chemicals and drugs. An encyclopedia for chemists, pharmacists, physicians, and members of allied professions

Merck & Co, Inc, Rahway, New Jersey, 7, 525, 1960

Taylor S L

Histamine Food Poisoning: Toxicology and Clinical Aspects

Crit Rev Toxicol, 17, 91-128, 1986

Tiergesundheitsdienst Bayern e.V.

persönliche Mitteilung, 1988

Woidich H

Beitrag zur Untersuchung biogener Amine in Käse und Fischen

Z Lebensmitt Untersuch, 171, 420, 1980

Wurziger J, Dickhaut G

Zur lebensmittelrechtlichen Beurteilung von Histamin in
Fisch und Fischzubereitungen

Fleischw, 58, 989, 1978

5.

Fischvergiftung durch Ciguatoxin

5.1.

Name

Der Ausdruck Ciguatera stammt von der Meeresschnecke, *Cittarium pica*, die auf den Karibischen Inseln "cigua" genannt wird. Der Begriff wurde zum erstenmal von den spanischen Eroberern in Kuba verwendet, um damit eine Krankheit zu beschreiben, die durch neurologische und gastrointestinale Symptome gekennzeichnet ist. Sie wurde durch den Verzehr von eben dieser Schnecke verursacht. Später umfaßte der Begriff auch andere, ähnliche Krankheiten, die durch Fische in der Karibik hervorgerufen wurden (Hashimoto, 1979; Mosher 1966). Ciguateratoxin ist synonym zu Ciguatoxin (Halstead, 1978).

5.2.

Chemische Formel

Die empirische Formel lautet: $C_{35} H_{65} N O$ (Scheuer et al., 1967).

5.3.

Beschaffenheit

Ciguatoxin besteht (Halstead, 1978) aus mehreren Fraktionen, die teils wasserlöslich, teils fettlöslich sind. Eine Kombination dieser Fraktionen kann von Fischspezies zu Fischspezies, oder sogar zwischen einzelnen Individuen, unterschiedlich sein. Eine endgültige Definition dieses komplexen Toxins ist bisher nicht gegeben.

Nach Johnson et al. (1983) handelt es sich bei Ciguatoxin um ein fettlösliches Toxin, welches nicht durch Kochen, Gefrieren oder Magensäfte zerstört werden kann. Ein mit diesem Toxin behafteter Fisch ist weder durch Geschmack oder Beschaffenheit noch durch Geruch erkennbar. Salzen und marinieren haben ebenfalls keinen Einfluß auf das Toxin (Lange, 1987).

Nach neuesten Erkenntnissen gibt Gillespie et al. (1986) das Molekulargewicht von Ciguatoxin mit 1112 an und beschreibt es als eine Polyether-Verbindung. Lange (1987) hingegen nennt für das Molekulargewicht von Ciguatoxin einen Bereich von 1000 bis 1500.

Bereits 1967 charakterisierten Scheuer et al. (1967) Ciguatoxin als ein transparentes, leicht gelbliches, visköses Öl. Zur Bestimmung wurde nach einer besonderen Reinigung die Dünnschichtchromatographie verwendet. Eine Kristallisation gelang ihnen nicht, da es relativ instabil ist und bei Kontakt mit Luft, Licht und chromatographischen Adsorbentien seine Toxizität verliert.

Nach Hashimoto (1979) wurden in ciguatoxinhaltigen Fischen außerdem noch andere Toxine isoliert. Sie wurden als Ciguaterin, Maitotoxin und Scaritoxin bezeichnet.

5.4.

Vorkommen

Die Ciguatoxinvergiftung tritt hauptsächlich im südlichen und mittleren Pazifik und auf den westindischen Inseln auf. Ein Ansteigen der Vergiftungsfälle ist zu verzeichnen (Sinell, 1980). Einige hundert Spezies von Korallenfischen sind bekannt, die von Zeit zu Zeit diese Erkrankung verursachen (Sutherland, 1986).

Nach Gillespie et al. (1986) sind mehr als 400 Arten aus 57 Familien und 11 Ordnungen als Ciguatoxinträger beschrieben worden. Die Fische wurden hauptsächlich in Küstennähe gefangen.

Häufig handelt es sich bei den Toxinträgern um tropische Zackenbarsche (Serranidae) und Stachelmakrelen mit einem Gewicht von mehr als 5 kg (Sinell, 1980).

In der Tabelle 14 sind die wichtigsten Ciguatera-Fische aufgelistet.

(Hashimoto, 1979)	(Johnson et al., 1983)
Lutjanus bohar	Sphyraenidea
Lutjanus monostigma	Lutjanus bohar
Gymnothorax javanicus	Seriola dumerili
Sphyraena barracuda	Acanthuridae
Epinephelus fuscoguttatus	Serranidae
Caranx sexfasciatus	Muraenidae
Seriola aureovittata	
Glabrilutjanus nematophorus	
Scarus gibbus	
Ctenochaetus striatus	

Tab 14: Ciguatoxinhaltige Fische

Eine Untersuchung von Ciguatera-Vergiftungen in Queensland (Australien) zeigte, daß *Scomberomorus commersoni* und andere *Scomberomorus* spp. für die meisten Vergiftungsfälle verantwortlich sind. Diese Fische gehören normalerweise zu den Speisefischen. Gehören sie zu den toxischen Exemplaren, können sie außer beträchtlichen Mengen an Ciguatoxin auch noch andere eng verwandte Verbindungen und Maitotoxin enthalten. Bei den betroffenen Fischen enthalten die Eingeweide und hier v. a. die Leber im Gegensatz zum Fleisch das meiste Toxin (Gillespie et al., 1986).

McFarren et al. (1965) isolierten aus Schalenweichtieren (*Crassostrea virginica* und *Venus mercenaria campechianensis*), die im Frühjahr 1962 an verschiedenen Buchten in Florida gefangen wurden, ein Toxin, welches eine Ciguatoxinvergiftung bewirkte. Einige Personen hatten nach dem Genuß solcher Tiere, die aus diesen Buchten stammten, Erscheinungen einer Ciguatoxinvergiftung. Untersuchungen an Muränen in den USA zeigten, daß bei ciguatoxinhalti-

gen Tieren, die Toxinkonzentration in der Leber rund 50 mal höher war als im Fleisch. Außerdem war jede Leber von Muränen, die sich in einem Ciguateragebiet befanden, toxinhaltig (Yasumoto et al., 1969).

In den USA sind nach Lange (1987) von den Nahrungsmittelvergiftungen nach Fischgenuß mehr als die Hälfte auf Ciguatoxin zurückzuführen. Dort ereigneten sich 1974 26 Epidemien mit 148 Einzelerkrankungen (Sinell, 1980). Die Centers for Disease Control (1979) berichteten von 19 Ausbrüchen mit 56 Fällen im Jahre 1978.

In Australien wurden zwischen 1976 und 1984 166 Ausbrüche mit 479 Erkrankungen registriert. Zwischen 1980 und 1984 konnten jährlich etwa 20 Ausbrüche ermittelt werden. Die Anzahl nimmt jährlich zu. Die Zahl nicht registrierter Ausbrüche wird als sehr hoch veranschlagt (Gillespie et al., 1986).

Nach Johnson et al. (1983) und Lange (1987) ist das Vorkommen von ciguatoxinhaltigen Fischen auf den Bereich zwischen dem 35. nördlichen und dem 35. südlichen Breitengrad begrenzt.

Innerhalb einer geographischen Region, z.B. einer Bucht oder eines Riffs, besteht keine gleichmäßige Verteilung der belasteten Fische. Dies mag mit der Vielzahl der ökologischen Faktoren zusammenhängen (Halstead, 1978).

Es gibt eine strenge Entwicklung der Belastungen über Jahre hinweg. Anfänglich sind nur wenige Spezies belastet, auf dem Höhepunkt der Entwicklung enthalten fast alle Fische das Gift, im Endstadium des Zyklus sind meist nur noch große Aale toxisch. Dieser Zyklus scheint etwa acht Jahre zu dauern (Hashimoto, 1979).

Nach Hashimoto (1979) wurden in Regionen, wo bisher keine Ciguatera-Fälle auftraten, durch menschliche Aktivitäten, die die Umgebung und damit die Bedingungen veränderten, nach einer bestimmten Zeit plötzlich Ciguatera-Fälle registriert.

Nach Johnson et al. (1983) und Lange (1987) treten v. a. da gehäuft Ciguaterafälle auf, wo Korallenriffe kurz vorher in ihrem Gleichgewicht gestört wurden. Dies kann durch Naturgewalten (Stürme, Hurrikans) oder durch menschliche Eingriffe (Sprengungen) passieren. Man geht davon aus, daß Dinoflagellaten unter den ersten Lebewesen sind, die neue oder kahle Oberflächen in tropischen Gewässern besiedeln können (Lange, 1987).

Ciguatoxin wird wahrscheinlich durch Dinoflagellaten (*Gambierdiscus toxicus*), die sich auf der Oberfläche toter Korallen und an bestimmten Algen befinden, produziert (Gillespie et al., 1986).

Suspensionen von *Gambierdiscus toxicus* Adachi und Fukuyo haben ähnliche Fettlöslichkeit, chromatographische Merkmale und Biotoxizität wie das Ciguatoxin, welches von den entsprechenden toxischen Fischen isoliert wurde (Johnson et al., 1983).

Nach Baden (1983) findet sich *G. toxicus* normalerweise als ein sessiler Epiphyt v. a. auf roten Algen (*Spyridea* und *Acanthophora*) und auf braunen Algen (*Sargassum* und *Turbinaria*).

Fische, die sich von Pflanzen ernähren, nehmen Algen und Detritus und somit auch das von den Dinoflagellaten produzierte Ciguatoxin auf. Fleischfressende Fische sind dann das Endglied der marinen Nahrungskette und reichern das Toxin in hohem Maße an. Somit ist auch erklärbar, warum diese toxischen Speisefische in Abhängigkeit vom Vorkommen der Algen bzw. der Dinoflagellaten nur in bestimmten Gebieten zu finden sind (Gillespie et al., 1986).

McFarren et al. (1965) isolierten aus *Gymnodinium breve*-Kulturen ein Toxin, welches identisch mit dem Ciguatoxin ist.

Daß das Toxin über ihre Nahrung in die Fische gelangt, wird heute von den meisten Autoren anerkannt (Halstead, 1978).

Dafür sprechen drei Punkte:

- 1) es gibt keine Fischart unter den sogenannten "Ciguatoxin-Fisch-Spezies", die immer und überall Toxinträger ist,
- 2) innerhalb eines bestimmten Gebietes kann eine bestimmte Spezies hochtoxisch sein, während eine andere Spezies nicht toxisch ist und
- 3) Ciguatoxinträger sind im allgemeinen Bodenbewohner oder ernähren sich von Bodenbewohnern. Obwohl manche Pelagier auch mit Ciguatoxin belastet sind, scheint es aber so zu sein, daß sie sich meist vorher in Küstennähe aufhielten und sich von Meeresbodenbewohnern ernährten. Die meisten Ciguatoxinträger sind Riffbewohner.

Es ist möglich, daß die Algen Ciguatoxin oder einen nichttoxischen Vorläufer von Ciguatoxin enthalten, der dann erst nach Aufnahme im Fischorganismus in die toxische Substanz umgewandelt wird. Die unterschiedliche Verteilung im Fischorganismus ist wahrscheinlich auf den venösen Abtransport aus dem Darmtrakt und metabolische Prozesse im Fisch zurückzuführen. Normalerweise enthalten der Darmtrakt und die Leber aufgrund der Verdauungsphysiologie die höchsten Ciguatoxinmengen (Halstead, 1978).

Man nimmt an, daß sich die Träger von Ciguatoxin streng auf Meeresfische, einige Invertebraten und Algen beschränken. Süßwasserfische wurden als Toxinträger bisher nicht beobachtet. Theoretisch kann jeder im Meer lebende Fisch unter bestimmten Bedingungen zum Ciguatoxinträger werden. Am häufigsten jedoch sind Fischarten in warmen, subtropischen und tropischen Regionen betroffen (Halstead, 1978).

Fische mit Ciguatoxin-Belastung liegen phylogenetisch z. T. sehr weit auseinander. Sie haben sich entsprechend stark bezüglich Körperform und auch anderer Eigenschaften auseinanderentwickelt. Ihre Lebensräume, Verhalten, Freßgewohnheiten und ihre Fortpflanzungsweisen unterscheiden sich ebenso wie ihre Morphologie (Halstead, 1978).

Im Zusammenhang mit Rotalgenblüten (*Gymnodinium breve*) wurden in bestimmten Gegenden in Florida Fischsterben beobachtet (McFarren et al., 1965).

5.5.

Wirkungscharakter

Bei Versuchstieren hat man herausgefunden, daß Ciguatoxin leicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird und in der Leber relativ stabil ist (Ogura et al., 1968).

Ciguatoxin hat einen direkten Effekt auf periphere und zentrale Nerven. Das Toxin steigert die Permeabilität von Muskel- und Nervenzellmembranen für Natriumionen. Eine Antagonisierung dieser Effekte ist durch Tetrodotoxin und durch Calciumionen möglich (Hashimoto, 1979).

Nach Gillespie et al. (1986) ist die Wirkung von Ciguatoxin darin zu sehen, daß es spannungsabhängige Natriumkanäle in der Zellmembran öffnet. Die zentrale Bedeutung der Natriumkanäle in Nerven und Muskelgewebe erklärt die große Bandbreite der Effekte, die beim Menschen durch Ciguatoxin verursacht wird.

Der Tod tritt bei der Ciguatoxinvergiftung dadurch ein, daß die Reizleitung der Nerven am Zwerchfell blockiert wird und deshalb die Atmung ausfällt.

Laborversuche mit Säugern ergaben bei niedrigen Ciguatoxindosen leichte Bradykardie und Blutdruckabfall. Bei hohen Ciguatoxindosen (i. v. bei künstlich beatmeten Katzen) kam es zu einer initialen Bradycardie und Hypotension (cholinergen Ursprungs) gefolgt von Tachykardie und Hypertension (adrenergen Ursprungs) und eventuell Arrhythmie und Herzversagen.

Atropin, Phentolamin, Calcium-Gluconate und Lidocain können die initialen kardiovaskulären Effekte von Ciguatoxin beheben. Ein Mittel zur Behebung der Herzbeschwerden ist noch nicht bekannt.

Direkte Effekte von Ciguatoxin auf die Herzmuskulatur, die glatte Muskulatur und Skelettmuskulatur, in Form von Zelldepolarisation können vollständig durch Tetrodotoxin rückgängig gemacht werden, denn Tetrodotoxin blockiert die spannungsabhängigen Natriumkanäle.

Auch Symptome anticholinergischer Natur sind bei einer Ciguatoxinvergiftung beobachtet worden (Lange, 1987). Auch nach Johnson et al. (1983) gibt es bestimmte Anticholinesteraseaktivitäten, was sich aus Versuchen an isolierten Kanincheneingeweiden und humanen Erythrozyten ergibt. Dies könnte die Symptome der Bradykardie und der Hypotension gut erklären. Der gesamte Komplex der Toxizität ist jedoch umfangreicher, da bei Ratten die Atemlähmung durch Verabreichung von Atropin oder Pralidoxim nicht behebbar ist. Studien an isolierten Frosch- und Kröten-Nervi ischiadici, die in Lösungen mit Ciguatoxin gehalten werden, ergeben nur eine partielle Hemmung des Aktionspotentials. Dieser Effekt könnte darauf zurückzuführen sein, daß Ciguatoxin auch die passive Penetration der Natriumionen durch die Zellwand erhöht. Die ATP-abhängige Natrium-Kalium-Pumpe wird, soweit bekannt ist, nicht beeinflusst.

Das Toxin kann die Plazenta durchdringen. In späteren

Stadien der Schwangerschaft machen sich bei Feten bizarre Bewegungen bemerkbar. Nach der Geburt ist eine Gesichtslähmung festzustellen (Lange, 1987).

Nach Lange (1987) kommen bei der Therapie Atropin, Calciumgluconat, Pralidoximchlorid, Pyridoxinhydrochlorid, Neostigminbromid (Prostigmin) und Glucocorticoide zum Einsatz. Die Wirksamkeit ist allerdings nicht bestätigt. Amitriptylin kann zu einer deutlichen Besserung des Pruritus und der Dysästhesie führen. Eine Dosierung von 25 mg zweimal täglich wird vorgeschlagen. Nach Dufva et al. (1976) kam es beim Einsatz von PAM (2-Pyridinaldoxim-methyljodid) einmal fast zu einem Todesfall. Eingeborene in New Caledonia benützen die Blätter von *Duboisia myoporoides* als Antidot bei einer Ciguateravergiftung. Analysen dieser Blätter ergaben die Bestandteile Nikotin, Nornikotin, Atropin und Scopolamin (Dufva et al., 1976).

5.6.

Toxizität

Die Letaldosis für Mäuse beträgt 0,45 ppb (Gillespie et al., 1986).

Untersuchungen über die Toxizität anderer aus Ciguatoxin-Fischen isolierter Toxine ergaben folgende Ergebnisse (Hashimoto, 1979):

- Ciguaterin: ein wasserlösliches Toxin, verursacht bei Katzen Vomitus, für Menschen und Mäuse ist es ungiftig.
- Maitotoxin (aus *Ctenochaetus striatus* isoliert): ein wasserlösliches Toxin, verursacht bei Katzen ebenfalls Vomitus.
- Scaritoxin (aus *Scarus gibbus* isoliert): führt nach anfänglichen Ciguaterasymptomen zu einer zweiten Krankheitsphase, die gekennzeichnet ist durch mangelnden statischen und dynamischen Gleichgewichtssinn, schwankenden Gang, Dysmetrie und starkem Tremor. Diese Sym-

ptome dauern etwa eine Woche und sind auf eine Störung im Cerebellum zurückzuführen (Hashimoto, 1979).

5.7.

Nachweis

Der Nachweis kann mit dem Tierversuch geführt werden. Im allgemeinen wurden bisher Mäuse aufgrund ihrer Wirtschaftlichkeit dazu verwendet. Auch Katzen, Mungos, Tauben, Hühner und Flußkrebse eignen sich zum Toxinnachweis. Katzen reagieren außergewöhnlich empfindlich auf Ciguatoxin. Sie haben allerdings den Nachteil, daß sie bei oralen Tests leicht zum Erbrechen des ciguatoxinhaltigen Testmaterials neigen. Ein Fütterungstest an Mungos als Screeningtest und ein Mäusetest, bei dem das Testmaterial injiziert wird, scheint zur Giftanalyse am erfolgversprechensten zu sein. Der isolierte Nervus ischiadicus vom Frosch hat sich ebenfalls für den Bioassay bewährt (Hashimoto, 1979).

Nach Ogura et al. (1968) ist der Flußkrebs zwanzigmal empfindlicher als die Maus.

Inzwischen wurde auch ein Radioimmunoassay entwickelt (Johnson et al., 1983).

Für die Praxis stehen jedoch zur Zeit keine geeigneten Nachweismethoden zur Verfügung. Durch das Toxin sind die organoleptischen Eigenschaften des Fisches nicht beeinträchtigt und sie können deshalb als Hinweis auf die Giftigkeit nicht herangezogen werden (Gillespie et al., 1986; Johnson et al., 1983).

5.8.

Diagnose

Tabellarisch sind im folgenden die Richtlinien und Leitsymptome für die Diagnose (Centers for Disease Control, 1979) aufgelistet:

a) **Klinik**

- Inkubationszeit 1 - 36 Std., gewöhnlich 2 - 8 Std.,
- klinische Symptome vergleichbar mit Ciguatera, gewöhnlich folgen initialen gastrointestinalen Symptomen trockener Mund, Parästhesie von Lippen, Zunge, Rachen oder Extremitäten. Typisch ist das Gefühl, daß sich die Zähne lockern in Verbindung mit Zahnschmerz und paradoxem Temperaturempfinden.

b) **Labor** technische und/oder epidemiologische Kriterien

- Nachweis von Ciguatoxin in der Fischprobe oder
- Untersuchung, ob verzehrter Fisch als Ciguatoxinträger in Frage kommt.

5.8.1.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind nach Johnson et al. (1983) eine Saxitoxinvergiftung auszuschließen, da sie ebenfalls mit Dysästhesie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall einhergeht. Allerdings findet man die Dinoflagellaten, die für Saxitoxin verantwortlich sind, in Gewässern von Gegenden oberhalb des 30. Breitengrad nördlich und unterhalb des 30. Breitengrad südlich.

Ferner ist differentialdiagnostisch eine Vergiftung durch Botulismus Typ E zu berücksichtigen, die sich zunächst auch durch gastrointestinale gefolgt von neurologischen Symptomen, äußern kann. Botulismus steht aber v. a. mit dem Verzehr von geräuchertem Fisch in Zusammenhang. Er ist häufig in Alaska und den Great Lakes zu finden.

Eine Kugelfischvergiftung durch Tetrodotoxin, die häufig mit gastrointestinalen und neurologischen Symptomen einhergeht, aber fast ausschließlich in Japan zu beobachten ist, kann in seltenen Fällen eine Ciguatoxinvergiftung vortäuschen.

5.9.

Symptome

Es gibt beträchtliche individuelle Unterschiede bei den Symptomen. Daher ist es sehr wahrscheinlich, daß viele Personen ciguatoxinhaltigen Fisch verzehrten, der ihnen wenig oder überhaupt keine Beschwerden verursachte. Ob diese Unterschiede vielleicht genetisch bedingt sind oder auf unterschiedliche Essgewohnheiten zurückzuführen sind, ist nach Lange (1987) nicht klar.

Nach Hashimoto (1979) jedoch spiegeln die unterschiedlichen Symptome die großen Unterschiede bei der Zusammensetzung des Giftes in den Fischen wider. Nach Holt et al. (1984) gibt es klare Unterschiede von bestimmten Symptomen, abhängig von der geographischen Region. Eine Erklärung wäre in der unterschiedlichen Reaktionslage der einzelnen Patienten und der Anwesenheit von mehr als einem Toxin oder Metaboliten zu suchen. So gehen nach Lange (1987) im Südpazifik neurologische Symptome gastrointestinalen Symptomen voraus, während es auf den Westindischen Inseln umgekehrt ist.

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 5 Stunden (Sutherland, 1986).

Nach Pearce et al. (1983) treten bei den meisten Patienten die Symptome innerhalb der ersten 12 Stunden auf. Bei 96 % seiner Patienten waren die Symptome auf jeden Fall in den ersten 24 Stunden vorhanden.

Nach Lange (1987) kann die Zeitspanne der Inkubations-

zeit von nur wenigen Minuten bis zu zwei Tagen dauern.

Die schlimmsten Symptome zeigten Patienten, die bereits einmal eine Ciguatera-Vergiftung durchgemacht hatten. Dies kann an einer sich entwickelten Empfindlichkeit oder, was wahrscheinlicher ist, an einer Akkumulation des Toxins im Organismus liegen (Johnson et al., 1983).

Zu den ersten Symptomen, die auftreten, zählen Parästhesien und Empfindungslosigkeit um die Lippen und Zunge und ein prickelndes Gefühl an den distalen Extremitäten (Gillespie et al., 1986). Oft sind Parästhesien mit einer Umkehr der Temperaturempfindung verbunden, so daß bei den Patienten z. B. heiße Getränke als kalt und umgekehrt wahrgenommen werden (Sinell, 1980; Gillespie et al., 1986; Sutherland, 1986). Diese Symptome können mehrere Tage, aber auch länger dauern. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß bei 28 % von ehemaligen Vergiftungspatienten in Queensland (Australien) nach Alkoholgenuß erneut Ciguatera-Vergiftungserscheinungen auftraten (Gillespie et al., 1986).

Nach Pearce et al. (1983) führen alle Aktivitäten, die die Hautdurchblutung erhöhen, zu Pruritus. Deshalb sollten sowohl körperliche Anstrengungen wie auch Alkoholgenuß vermieden werden.

Auch gastrointestinale Symptome treten in der Regel frühzeitig auf. So kommt es zu Nausea, Vomitus, wässriger Diarrhoe und schmerzhaftes Abdomen. Diese Beschwerden lassen aber meist innerhalb von 24 Stunden nach (Gillespie et al., 1986).

Manche Patienten entwickeln Arthralgie oder Myalgie und oft kommt es zu einer generalisierten Desquamation (Sutherland, 1986).

Nach Dufva et al. (1976) wurde auch über Oligurie und Hämaturie berichtet.

Ophtalmologische Befunde sind gekennzeichnet durch Dilatation der Pupillen, Strabismus, Ptosis, verschwommenes Sehen, Photophobie und sogar vorübergehende Blindheit (Lange, 1987).

Symptome, die Wochen, Monate oder sogar Jahre bestehen bleiben und zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens führen, sind Energieverlust, Gelenk- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Juckreiz. Das Symptom des Juckreizes wird v. a. in Australien beobachtet (Gillespie et al., 1986).

Vogt (1986) beschreibt zwei Fälle, bei denen geringgradiger Pruritus und Umkehr der Temperaturempfindung noch sechs Wochen später beobachtet wurden.

Symptome einer Ciguatera-Vergiftung können in Zeiten von Streß, Krankheit oder Fehlernährung erneut auftreten (Johnson et al., 1983).

Fieber ist im allgemeinen nicht vorhanden, ansonsten müßte noch eine andere Krankheit in Betracht gezogen werden (Johnson et al., 1983).

Sutherland (1986) berichtet von Patienten, die über Zahnschmerzen und eine Lockerung der Zähne klagten.

1982 traten nach Holt et al. (1983) in Puerto Rico bei 70 % der Patienten gastrointestinale Symptome auf. Bei 24 % waren sowohl gastrointestinale als auch neurologische Symptome vorhanden. Die gastrointestinalen Symptome verschwanden innerhalb von zwei Tagen, während Arthralgie und Myalgie bis zu sechs Monate andauerten.

Unterschiedliche Häufigkeitsangaben von neurologischen Symptomen in der Literatur sind nach Holt et al. (1983) damit zu erklären, daß es bei den Patienten zu einer subjektiven Beurteilung ihrer Schmerzen kommt, die individuelle Einstufung dieser Schmerzen sehr groß ist und die Empfindlichkeit auf Ciguatoxin stark variiert. Sehr wahrscheinlich ist aber auch, daß die Unterschiede auf verschiedene Gifte beruhen.

Cardiovaskuläre Symptome sind selten. In akuten Fällen wurde Bradycardie und Blutdruckabfall beobachtet (Gillespie et al., 1986; Johnson et al., 1983).

Todesfälle sind selten. Nach Johnson et al. (1983) gehen den wenigen Todesfällen Koma, Krämpfe und Atemdepression voraus.

Die Mortalitätsrate beträgt 1 pro 1000 (Lange, 1987) und ist dann entweder auf Atemstillstand oder hypovolämischen Schock zurückzuführen.

Bagnis (in Hashimoto, 1979) teilt die Symptome in 4 Gruppen auf:

- 1) gastrointestinale Symptome, wie Vomitus und Diarrhoe,
- 2) cardiovaskuläre Störungen, wie Hypotension und Bradycardie,
- 3) neurologische Erscheinungen, wie gestörtes Sensorium und Myosis und
- 4) andere Symptome, wie Asthenie und Arthralgie.

Weiterhin stellte er fest, daß gastrointestinale Symptome vornehmlich bei Vergiftungen durch herbivore Fische, cardiovaskuläre und andere Beschwerden dagegen hauptsächlich durch carnivore Fische verursacht werden.

5.10.

Therapie

Die einzige spezifische Therapie besteht in der sofortigen Giftentfernung (Erbrechen, Magenspülung) bzw. Giftbindung (10 g Medizinalkohle).

Bei andauernden Erbrechen und Durchfall ist Triflupromazin angezeigt. Bei Bradykardie und Hypotension kann die Gabe von Plasmaexpandern und Atropin indiziert sein. Wichtig ist, daß in der Rekonvaleszenz weder Alkohol getrunken, noch Fische verzehrt werden, da dies zu erneuten Symptomen führen kann. Magnesium- oder Calcium-

salze und Atropin werden von Hashimoto (1979) empfohlen. Bei cholinergischen Symptomen wird Atropin empfohlen, mit dem Nachteil, daß es die Sekretion einschränkt. Auch Calciumgluconat, Pralidoximchlorid und Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆) wurden eingesetzt (Johnson et al., 1983).

Pralidoxim soll die inhibitorischen Effekte von Ciguatoxin auf die Cholinesterase beheben (Pearce et al., 1983). Indomethacin therapiert die Myalgie (Pearce et al., 1983). Diazepam wurde zur Behandlung von Angst und neurologischen Effekten verabreicht (Holt et al., 1984).

5.11.

Prophylaxe

Da keine äußerlichen Merkmale einen Fisch als Ciguatoxinträger kenntlich machen, müssen bestimmte Vorsichtsmaßnahmen, z.B. von Touristen, eingehalten werden.

Als solche prophylaktische Maßnahmen empfiehlt Halstead (1978):

- keine Eingeweide und keinen Rogen von tropischen Meeresfischen essen,
- ungewöhnlich große Raubfische sollten nicht als Nahrungsmittel herangezogen werden, v. a. während der Laichzeit,
- Zubereitungsarten wie backen, grillen, kochen, haben keine Wirkung auf die Toxizität,
- bei wasserlöslichen Toxinkomponenten kann ein mehrmaliges Wechseln des Kochwassers den Toxingehalt verringern; ist keine Kochmöglichkeit vorhanden, soll der in Streifen geschnittene Fisch in ein mehrmals gewechseltes Salzwasser eingeweicht und anschließend gut ausgedrückt werden;

beide letzt genannten Maßnahmen sollten nur im Notfall angewendet werden, da sie keinerlei Sicherheit vor einer Intoxikation gewähren,

- tropische Muränen sollten niemals gegessen werden, da einige Spezies hochtoxisch sind und schwere Krämpfe verursachen und zum Tode führen,
- wenn möglich sollte der Fang von Fischen nahe von Rif-
fen und Laguneneingängen vermieden werden; sicherer
sind solche Fische aus dem offenen Meer.

Nach Lange (1987) sollen Fische, die über 1,35 kg schwer sind, nicht gegessen werden.

5.12.

Literatur

Baden D G

Marine Food-borne Dinoflagellate toxins

Int Rev Cytol, 82, 108-110, 1983

Centers for Disease Control

U. S. Department of Health and Human Services

Public Health Service

Foodborne Disease: Annual Summary 1978

Atlanta, Georgia, Nov 1979

Dufva E, Loison G, Holmstedt B

Duboisia myoporoides: native antidote against ciguatera poisoning

Toxicon, 14, 55-64, 1976

Gilbert R J

Food-borne Infections and Intoxications - Recent Trends and Prospects for the Future

In: Food Microbiology: Advances and Prospects

The Society for Applied Bacteriology, Symposium 11

Edited by Roberts T A and Skinner F A

Academic Press, London, New York, Tokyo, Toronto, 5, 1983

Gillespie N C, Lewis R J, Pearn H J, Bourke A T C,

Holmes M J, Bourke J B, Shields W J

Ciguatera in Australia

Med J Aust, 145, 584-590, 1986

Halstead B W

Poisonous and Venomous Marine Animals of the World

Darwin Press, Princeton, New Jersey, 325-402, 1978

Hashimoto Y

Marine Toxins and Other Bioactive Marine Metabolites

Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 2, 91-107, 1979

Hobbs G

Food poisoning and fish

J R Soc Health, 4, 144-149, 1983

Holt R J, Miro G

Ciguatera as a Cause of Food Poisoning in Puerto Rico

Am J Hosp Pharm, 40, 2128, 2133, 1983

Holt R J, Miro G, Del Valle B A, Candidate J D

An Analysis of Poison Control Center Reports of Ciguatera Toxicity in Puerto Rico for one Year

J Toxicol Clin Toxicol, 22, 177-185, 1984

Johnson R, Jong E C

Ciguatera: Caribbean and Indo-Pacific Fish Poisoning

West J Med, 138, 872-874, 1983

Lange W R

Ciguatera toxicity

m Fam Physician, 35, 177-182, 1987

Mc Farren E F, Tanabe H, Silva F J, Wilson W B, Campbell

J E, Lewis K H

The Occurrence of a Ciguatera-like Poison in Oysters, Clams, and Gymnodinium Breve Cultures

Toxicon, 3, 111-123, 1985

Mosher H S

Chemistry (C). Non-protein neurotoxins

Science, 51, 3712, 1966

Ogura Y, Nara J, Yoshida T
Comparative Pharmacological Actions of Ciguatoxin and
Tetrodotoxin, a Preliminary Account
Toxicon, 6, 131-140, 1968

Pearce R, Hines C J R, Burns T W, Clark C E
Ciguatera (Fish Poisoning)
South Med J, 76, 560-561, 1983

Scheuer P J, Takahashi W, Tsutsumi J, Yoshida T
Ciguatoxin: Isolation and Chemical Nature
Science, 155, 1267-1268, 1967

Sinell H J
Einführung in die Lebensmittelhygiene
Paul Parey, Berlin, Hamburg, 58, 1980

Sutherland S K
What on earth is ciguatera.
Med J Aust, 145, 558-559, 1986

Vogt R L
Ciguatera Fish Poisoning- Vermont
Leads from the MMWR
JAMA, 255, 2727, 1986

Yasumoto T, Scheuer P J
Marine Toxins of the Pacific - VIII
Ciguatoxin from Moray Eel Livers
Toxicon, 7, 273-276, 1969

6.

Muschelvergiftung durch Saxitoxin und saxitoxinähnliche Toxine

6.1.

Name

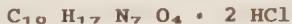
Nach Schuett et al. (1962) stammt der Name von einem Toxin, welches aus giftigen Muscheln (*Mytilus*), Venusmuscheln (*Saxidomus*) und Plankton (*Gonyaulax*) gewonnen wird. Das Toxin wird im Englischen auch als "paralytic shellfish poison" bezeichnet, wegen des häufig mit Lähmung einhergehenden Krankheitsverlaufes.

6.2.

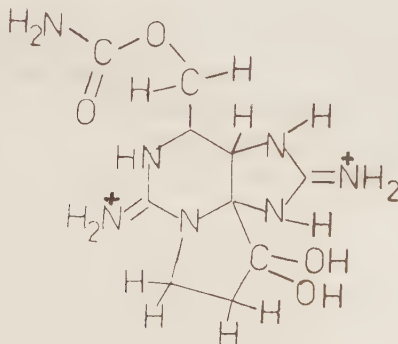
Chemische Struktur

Es handelt sich um ein 3,4,6-Trialkyl-Tetrahydropurin mit einem Molekulargewicht von 372 (Sinell, 1980).

Nach Schuett et al. (1962) ist die Summenformel



Strukturformel nach Hellwig et al. (1980)



6.3.

Beschaffenheit

Die eine Muschelvergiftung verursachenden Schalenweichtiere können außer Saxitoxin noch andere, dem Saxitoxin ähnliche Toxine, enthalten (Hashimoto, 1979).

Bei der Toxinisolierung aus Proben von "red tides" (s.u.) und von toxischen zweischaligen Muscheln (1975 in Owase-Bay gesammelt) kam Hashimoto (1979) zu folgenden Ergebnissen:

Es wurde ein Haupttoxin isoliert, das sich von Saxitoxin im chromatographischen Verhalten unterscheidet, die Wirkung an Mäusen ist allerdings der von Saxitoxin ähnlich. Außerdem konnte dieses Haupttoxin in fünf weitere toxische Komponenten (JGX1-JGX5) mit Hilfe chromatographischer Verfahren unterschieden werden. Saxitoxin selbst wurde in Spuren nachgewiesen.

Onue et al. (1980) isolierte aus japanischen Muscheln sieben verschiedene Toxine : GTX (Gonyautoxin) 1, 2, 3, 4, 5, STX (Saxitoxin) und NeoSTX.

6.4.

Vorkommen

Saxitoxin ist ein Toxin, welches sporadisch in verschiedenen Schalenweichtierarten zu finden ist. Es gibt große lokale und zeitliche Unterschiede in der Toxizität von Schalenweichtieren (Evans, 1969).

Saxitoxin wurde bei *Saxidomus giganteus* (Barrow, 1974; Schantz et al., 1975) und *Mytilus californianus*, sowie in lange gelagerten Kammuscheln, die während eines "Gonyaulax-tamarensis-bloom" (s. u.) gesammelt wurden, gefunden (Schantz et al., 1975).

Eine Muschelvergiftung mit Saxitoxin ist indirekt auf die Produktion von Toxinen durch Dinoflagellaten und andere photosynthesebetreibende marine Mikroorganismen zurückzuführen. Fast die ganze Meeresfauna ist letztlich von ihnen als Nahrungsmittel abhängig. Ihre Vermehrung ist positiv korreliert mit der Wärme und dem Tageslicht, so daß es unter optimalen Bedingungen zu einer explosionsartigen Vermehrung dieser Organismen auf der Meeresoberfläche kommt. Diese bilden ausgedehnte Algenblüten, welche sich in der Farbe unterscheiden und oft leuchten. Sie werden als "red tides" (rote Flut) bezeichnet und sind vor allem in warmen und tropischen Gewässern bekannt (Barrow, 1974).

Für Muschelvergiftungen durch Saxitoxin ist das vermehrte Wachstum von *Gonyaulax tamarensis* und *Gonyaulax catenella* verantwortlich (Hellwig et al., 1980). Diese Dinoflagellaten sind an den Küsten des Atlantischen Ozeans (*G. tamarensis*) und im Pazifik (*G. catenella*) zu finden. Unter günstigen Bedingungen (Wasseroberflächentemperatur über 14 °C, erhöhtem Phosphatgehalt, organischer Belastung) vermehren sie sich so stark, daß in einem Liter Meerwasser bis zu 40 Millionen Keime gefunden werden können.

Muscheln waren aber auch dann toxisch, wenn *G. catenella* keine "red tides" bildeten (Hashimoto, 1979).

Nach Evans (1969) produziert *Gonyaulax catenella* Saxitoxin, während *Gonyaulax tamarensis* ein Toxin produziert, das zwar eine Muschelvergiftung verursacht, aber wahrscheinlich nicht identisch mit Saxitoxin ist.

In der Yamaguchi Prefectural Inland Sea Fisheries Experimental Station fand man heraus, daß Muscheln mit hohem Toxingehalt auch aus einer Umgebung mit einer extrem niedrigen Zahl (weniger als 10 Zellen/l Meerwasser) von *Protogonyaulax catenella* stammen können (Onoue et al., 1980).

Nach Sinell (1980) kommen für die Toxinproduktion nicht nur die Dinoflagellatenarten *Gonyaulax catenella* (Pazifikküste Nordamerikas) und *Gonyaulax tamarensis* (Nordatlantik) in Frage, sondern auch *Gymnodinium brevis* (Südküste der Vereinigten Staaten) und *Pyrodinium phoneus* (Belgische Küste).

Zu den für den Menschen potentiell giftigen Muschelarten gehören Miesmuscheln, Klaff (Mya)-, Trog (Spisula)- und Manila (Venerupis)- Muscheln (Sinell, 1980).

Die Toxinverteilung im Gewebe von Schalenweichtieren ist speziesabhängig (Hashimoto, 1979):

- *Mytilus edulis* reichert das Toxin hauptsächlich in den Verdauungsdrüsen an und speichert es ungefähr zwei Wochen. Typisch ist, daß das Toxin sehr schnell angereichert wird. Es wird jedoch ebenso schnell wieder abgegeben. Damit verläuft die Toxizität parallel zu den "red tides".
- *Mya arenaria* speichert in den Sommermonaten das Toxin hauptsächlich in den Verdauungsdrüsen, in den Herbst- und Wintermonaten dagegen in den Kiemen. Das Toxin wird ebenso langsam angereichert wie abgegeben.
- *Saxidomus giganteus* speichert zwei Drittel des Toxins im Siphon. Der Rest des Körpers zeigt geringe Toxizität. Die hohe Konzentration im Siphon ist saisonal begrenzt, während die anderen Gewebe eine kontinuierliche niedrige Toxizität zeigen.

Bei *S. giganteus* wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Toxinkonzentration und der Verteilung von Melanin beobachtet.

- *B. undatum* enthält das Toxin in den Verdauungsdrüsen, während die Eingeweide eine geringe Toxizität und die Muskulatur größtenteils keine Toxizität zeigen.
- Die japanische Kammuschel *Chlamys nipponensis* akazara reichert das Toxin hauptsächlich in den Verdauungsdrüsen und im geringen Maße in den Ovarien an. Sie

bleibt toxisch über 6 Wochen, hauptsächlich während der Monate Mai und Juni.

Einige Spezies wie *Gonyaulax*, *Gymnodinium*, *Pyrodinium* und andere Dinoflagellaten produzieren hitze- und säure-stabile Toxine, die nur Vertebraten, einschließlich Fischen gefährlich werden.

Als Nahrungslieferant für den Menschen sind v. a. filtrierende Schalenweichtiere gefährlich, da sie Dinoflagellaten aufnehmen und in der Lage sind, die Toxine in ihrem Gewebe zu akkumulieren, ohne selbst Schaden zu nehmen (Barrmow, 1974; Conn et al., 1970). So können nach Hellwig et al. (1980) Miesmuscheln in der Stunde bis zu 19 Liter Wasser filtrieren und somit große Mengen an giftigen Algen aufnehmen. Eine Anreicherung des Giftes findet im Verdauungskanal statt.

Die Gefahr einer Lebensmittelvergiftung durch Schalenweichtiere ist v. a. dann gegeben, wenn diese Tiere in seichten Gewässern gefangen werden, weil dort mit starkem Dinoflagellatenwachstum gerechnet werden muß. Außerdem spielt der Einfluß von Wind und Gezeiten eine wichtige Rolle (Barrow, 1974).

Der Giftgehalt der Muscheln steht in direkter Wechselbeziehung mit dem Gehalt des Wassers an Dinoflagellaten. So konnte bei toxinhaltigen Muscheln, die ca. 2 Wochen in filtriertem, keimfreien Seewasser gehalten wurden, kein Saxitoxin mehr nachgewiesen werden. Dieselben Tiere wieder in verseuchtes Wasser gesetzt, wurden erneut toxinhaltig (Hellwig et al., 1980).

Nach Sinell (1980) können Muscheln auch außerhalb der Zeit der "red tides" giftig sein. Dies kann v. a. der Fall sein, wenn die Zahl der Dinoflagellaten 20 000/l Wasser erreicht. Sinell (1980) berichtet, daß Muscheln die in reines Wasser kommen, noch über Monate hinweg ihre Toxizität behalten.

Einige Schalenweichtiere, besonders Austern und auch Muscheln werden normalerweise lebend verkauft und roh gegessen. Sie sind deshalb als besonderes Risiko zu bewerten. Der Einsatz von gereinigten Futtermitteln oder der Verbleib in sauberen Wasser zusammen mit einer bakteriologischen Untersuchung kann die Qualität erheblich steigern (Barrow, 1974).

Die erste in der Literatur beschriebene Vergiftung nach dem Verzehr von gebratenen Muscheln mit tödlichem Ausgang ereignete sich am 15. Juli 1773 auf der Insel Vancouver, British Columbia (Hellwig et al., 1980).

Bis 1958 wurden in der Literatur ca. 900 Fälle von Muschelvergiftungen mit 200 Todesfällen aufgezählt. Auf der nördlichen Halbkugel der Erde ereigneten sich alle diese Vergiftungen zwischen Mai und Oktober (Hellwig et al., 1980).

Nach Hashimoto (1979) ist die Muschelvergiftung ein weltweites Problem. Die häufigsten Fälle treten an der Pazifik- und Atlantik-Küste von Nord-Amerika und Kanada auf. Massenvergiftungen werden auch in Großbritannien, anderen europäischen Ländern und in Japan verzeichnet. 1975 wurden auch in Papua Neu Guinea Fälle gezählt.

Eine Massenvergiftung mit Saxitoxin ist im Sommer 1968 an der Nord-Ost-Küste von England bekannt geworden. Die Vergiftung war auf Muscheln zurückzuführen. Mindestens 78 Einzelfälle sind davon belegt. Die meisten verliefen mild, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß das wasserlösliche Toxin durch das Kochwasser entfernt wurde (Barrow, 1974; Turnbull et al., 1982). Der maximale Toxinwert betrug nach Turnbull et al. (1982) 50 000 Mäuseeinheiten pro 100 g Muscheln und nach Conn et al. (1970) 2384 Mäuseeinheiten pro 100 g Muscheln, wobei die höchsten Werte in der ersten Juniwoche gefunden wurden. Proben ergaben, daß die Werte im Juni ziemlich gleich

blieben. Die Toxingehalte wurden dann weniger und Ende Juli waren die genommenen Proben ohne Toxin.

Die Centers for Disease Control (1979) berichteten von 4 Massenvergiftungen mit 10 Fällen im Jahr 1978. 1976 ereigneten sich in Europa 200 Fälle nach Genuß von spanischen Muscheln aus der Region Vigo (Hellwig et al., 1980).

In der Zeit zwischen 26. Juli und 1. August 1977 erkrankten in Venezuela 326 Menschen an einer Muschelvergiftung. 18 von ihnen starben an einer Atemlähmung (Hellwig et al., 1980).

1979 kam es in Japan zu einer Nahrungsmittelvergiftung mit 16 erkrankten Personen, die durch den Genuß von Austern (*Crassostrea gigas*) ausgelöst wurde. Die Tiere wurden in einer Austernfarm in der Senzaki Bay gesammelt (Onoue et al., 1980). Diese Vergiftung wurde durch verschiedene Toxinfraktionen ausgelöst, wie aus den gezogenen Proben nachgewiesen werden konnte. Die Hauptkomponenten waren Gonyautoxin 1, 2, 3, 4 und 5 zusammen mit wenig Saxitoxin und NeoSaxitoxin (Onoue et al., 1980).

6.5.

Wirkungsweise

Saxitoxin wird im Gastrointestinaltrakt schnell resorbiert (Evans, 1969).

Es blockiert zunächst die Durchtrittsstellen der Natriumionen durch die Nervenmembranen, wodurch die Reizleitung verhindert wird. Höhere Dosen von Saxitoxin zeigen dann auch eine Wirkung auf die Skelettmuskulatur (Hellwig et al., 1980).

Nach Evans (1969) haben Tierexperimente zudem gezeigt, daß Wirkungen nicht nur auf die Skelettmuskulatur und peripheren Nerven vorhanden sind, sondern ebenfalls die Atmung, das ZNS und das kardiovaskuläre System betroffen

sein können.

Nach Sinell (1980) wird das ZNS jedoch nicht miteinbezogen. Die Wirkung wurde an Hunden und Kaninchen genau untersucht. Die Verabreichung kleiner Dosen bewirkte ein Absinken des Blutdruckes mit anschließendem Blutdruckanstieg sowie eine Atmungshemmung mit nachfolgender Bradykardie.

Die Harnausscheidung von Saxitoxin beim Hund beträgt nach 2 Stunden 40 % (Hellwig et al., 1980). Große Saxitoxinmengen bewirkten eine vorübergehende Tachykardie mit einem darauffolgenden markanten Abfall der Herzfähigkeit. Nach Verabreichung der Letaldosis wurde eine Herzfähigkeit bis 45 Minuten nach dem Ende der Atmung beobachtet (Hellwig et al., 1980).

Nach Davio (1985) kann Saxitoxin sowohl in vitro als auch in vivo durch Anti-Saxitoxin-Kaninchen-Serum neutralisiert werden. In vitro verminderten zwei Antiseren die Bindung von Saxitoxin an spezifische Rezeptoren in Rattenhirnmembranen. Das wirkungsvollere Antiserum A neutralisierte Saxitoxin auch in vivo, so daß der Tod von Mäusen verhindert werden konnte.

Nach Evans (1969) kann Saxitoxin an ein Protein gebunden werden, um ein Hapten zu bilden. Aber die gebildeten Antikörpertiter waren bislang zu niedrig, um in der Behandlung von Muschelvergiftungen eingesetzt werden zu können.

6.6.

Toxizität

Saxitoxin ist eines der gefährlichsten Nichtprotein-toxine. Die LD₅₀ beträgt bei der Maus bei intraperitonealer Injektion 11,6 ppb (Davio, 1985).

Schantz et al. (1975) geben die LD₅₀ bei der Maus bei intraperitonealer Injektion mit 5 - 10 ppb und Hashi-

moto (1979) gibt den Wert für die LD_{50} bei Mäusen bei intraperitonealer Injektion mit 10 ppb an.

Saxitoxin ist in wässriger Lösung bei pH-Werten unter 5,5 stabil. In basischen Lösungen wird es zu einem nicht toxischen Produkt übergeführt. In der Hitze wird Saxitoxin in neutralen und basischen Lösungen zerstört (Hellwig et al., 1980).

Toxinwerte unter 400 Mäuseeinheiten (s. u.) je 100 g Muscheln können als unbedenklich für den menschlichen Verzehr gelten (Conn et al., 1970; Turnbull et al., 1982). Für Saxitoxin besteht eine individuelle Empfindlichkeit beim Menschen. Die Untersuchung eines Vergiftungsfalles zeigte, daß ein Mann, der Muscheln mit ca. 24 000 MU zu sich nahm, innerhalb von 4 Stunden verstarb. Eine Frau, die mit diesen Muscheln ca. 22 000 MU aufnahm, konnte durch künstliche Beatmung gerettet werden. Ein zweiter Mann, mit etwa 17 000 MU belastet, hatte nur schwache Symptome.

Eine andere Vergiftung endete tödlich nach Aufnahme von 1102 µg. Ein weiterer Vorfall ist bekannt, bei der nach Aufnahme von 456 µg eine Person starb, während eine andere Person nach Aufnahme der etwa gleichen Menge überlebte. 4 Personen zeigten nach Aufnahme einer Saxitoxinmenge von 120 - 190 µg schwere Vergiftungssymptome. Fälle, bei denen nach Aufnahme von 340 µg Saxitoxin nur schwache Vergiftungssymptome vorhanden waren, sind bekannt. Der schwerste, nicht tödliche Fall einer Muschelvergiftung ereignete sich nach Aufnahme von 880 µg Saxitoxin (Hellwig et al., 1980).

Nach Schantz (Hashimoto, 1979) können bereits 0,5 mg des Toxins beim Menschen zu einer Vergiftung und nach Evans (1969) 1 - 2 mg Toxin zum Tode führen.

Küstenbewohner, die immer wieder Muscheln mit geringen Saxitoxinmengen zu sich nehmen, vertragen auch größere Mengen an Saxitoxin symptomlos. Die Bevölkerung von Binnenstaaten ist daher durch gifthaltige Muscheln besonders gefährdet. Da keine Antikörper gegen Saxitoxin gebildet werden, kann deshalb nur von einer Resistenz gesprochen werden. Dies wurde auch durch einen Rattenversuch bestätigt. Vorbehandelte Ratten mit einer nicht letalen Saxitoxindosis hatten eine höhere LD_{50} als nicht vorbehandelte (Hellwig et al., 1980).

6.7.

Nachweis

Die häufigste Methode, Saxitoxin nachzuweisen, ist die des Tierversuchs an der Maus. Eine Mäuseeinheit ist als jene Saxitoxinmenge definiert, die eine 20 g schwere, männliche Maus in 7 Minuten nach intraperitonealer Injektion tötet (Hellwig et al., 1980).

Nach Conn et al. (1970) ist eine Mäuseeinheit als diejenige Menge des Toxins definiert, welche eine 20 g schwere Maus in 15 Minuten tötet. Die für den menschlichen Verzehr maximal zulässige Toxinmenge in 100 g verzehrbaren Muscheln beträgt 400 Mäuseeinheiten. Eine Mäuseeinheit entspricht in etwa 0,16 - 0,22 µg Toxin. (Sinell, 1980).

Die Nachweisgrenze für Saxitoxin liegt im Tierversuch zwischen 200 und 400 ppb. Eine höhere Genauigkeit trotz einfacherer Versuchsdurchführung und eine bessere Reproduzierbarkeit bietet allerdings die fluoreszenzphotometrische Methode. Hiermit kann 1 µg Saxitoxin noch sicher nachgewiesen werden (Hellwig et al., 1980).

6.8.

Diagnose

Zur Erleichterung der Diagnosestellung wurden Richtlinien und Leitsymptome (Centers for Disease Control, 1979) erstellt.:

a) Klinik

- Inkubationszeit 30 Min. - 3 Std.,
- Klinik vergleichbar mit Muschelvergiftung (meist mit Parästhesie der Lippen, Mund und Gesicht und oft untere und obere gastrointestinale Symptome).

b) Labor, technische und/oder epidemiologische Kriterien

- Nachweis des Toxins im untersuchten Schalentier oder
- Nachweis, ob betroffene Schalentiere in mit entsprechenden Dinoflagellaten verseuchten Gewässern gesammelt wurden.

6.8.1.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch ist eine Tetrodotoxinvergiftung abzuklären. Obwohl es sich bei beiden Toxinen um unterschiedliche Substanzen handelt, die außerdem von verschiedenen Organismen gebildet werden, ist ihre toxikologische Wirkung außerordentlich ähnlich, so daß oft eine Unterscheidung nicht möglich ist (Evans, 1969).

Der Haupteffekt beider Toxine beruht auf Muskelschwäche, bis hin zu einer Lähmung und auf einer Beeinträchtigung der Sensorik (Evans, 1969).

6.9.

Symptome

Sehr hohe Saxitoxindosen betreffen vor allem die Skelettmuskulatur. Beim Menschen äußert sich dies in prickeln-

dem Gefühl der Extremitäten, welches kurz nach dem Verzehr der toxinhaltigen Muscheln eintritt. In schweren Fällen werden die Arme und Beine gefühllos. Meist folgen halluzinogene Vorstellungen mit dem Gefühl der Leichtigkeit und dem Glauben, fliegen zu können. Der Tod kann durch Atemlähmung verursacht werden. Das kritische Stadium tritt etwa 16 - 18 Stunden nach der Toxinaufnahme ein. Ist dieses Stadium überwunden, setzt die Erholung meist schnell ein (Hellwig et al., 1980).

Bei einer Saxitoxinaufnahme von 880 µg erlitt eine Frau extreme Atemstörungen, ihre Zähne wurden locker und die akuten Symptome wiederholten sich nach 4 Tagen. Nach einer Krankheitsdauer von 14 Tagen hatte sie 3 Zähne verloren (Hellwig et al., 1980).

Bei einer Massenvergiftung 1968 in England wurden Inkubationszeiten zwischen 20 Minuten und wenigen Stunden beobachtet. In den meisten Fällen waren die ersten Symptome Parästhesie um den Mund und an den Händen. Schwäche der Gliedmaßen und Ataxien kamen vor. Ebenso wurden Übelkeit, Erbrechen und Speichelfluß beschrieben. In wenigen Fällen kam es zu respiratorischen Insuffizienzen, die in schweren Fällen einer künstlichen Beatmung bedurften (Conn et al., 1970).

Nach Halstead (1978) beträgt die Inkubationszeit weniger als eine halbe Stunde. Die ersten Symptome sind ein brennendes Gefühl an den Lippen, Zunge und Gesicht, mit einer allmählichen Ausbreitung in Richtung Nacken, Arme, Fingerspitzen, Beine und Zehen. Schließlich kommt es zur Gefühllosigkeit mit Störung der Bewegungskoordination. In schweren Fällen ist die Ataxie mit einem Gefühl der Leichtigkeit, als ob man schwebte, verbunden. Aphasie, Speichelfluß, Kopfschmerzen, Durst, Übelkeit und Erbrechen sind vorhanden. Viele Patienten sind sich ihres Zu-

standes während der Krankheit voll bewußt. In schwersten Fällen tritt der Tod aufgrund der Lähmung der Atmungsmuskulatur innerhalb von 12 Stunden ein. Die Prognose ist als günstig zu stellen, wenn der Patient die ersten 12 Stunden überlebt.

6.10.

Therapie

Angezeigt ist die Gabe von Medizinalkohle (10 g), um kursierendes Toxin zu binden. Eine Magenspülung sollte sofort bei symptomarmen Patienten vorgenommen werden. Eine Alkalisierung mit Natriumbicarbonat zur Inaktivierung des kreisenden Giftes ist günstig. Eine Schockbehandlung, Intubation und künstliche Beatmung und eine Erhöhung der Urinproduktion, um die Ausscheidung des Toxins zu beschleunigen, sind eventuell vorzunehmen.

6.11.

Prophylaxe

Bei der Herstellung von Muschelkonserven wird Saxitoxin nur z. T. zerstört, da die pH-Werte von Muschelkonserven zwischen 3 und 6 liegen (Hellwig et al., 1980).

Bei insgesamt 808 Saxitoxinbestimmungen in Muschelkonserven wurden insgesamt 95 positive Befunde erhalten (Hellwig et al., 1980).

Gründliches Kochen zerstört die Toxine nur zu 70 %. Bei der Hitzesterilisierung (Vollkonservierung) werden die Toxine zu 90 % zerstört (Sinell, 1980).

6.12.

Gesetzliche Bestimmungen

Eine wirksame Methode, Vergiftungsfälle auszuschließen, besteht nur in der Beschränkung der Fangzeiten und der Auswahl und Kontrolle der Fangplätze.

In Nord- und Zentral-Amerika, Portugal und Skandinavien, wo Algenblüten oft zu finden sind, wird der Toxinnachweis in Schalenweichtieren durch die tödliche Wirkung an Mäusen geführt. Wenn die kritische Menge erreicht ist, wird der Fang und Verkauf von Schalenweichtieren verboten, bis wieder ungefährliche Toxinmengen vorhanden sind. Allerdings werden nur solche Tiere geprüft, die offiziell in den Handel kommen (Barrow, 1974).

1958 wurde in den USA der Toxingehalt auf 800 ppb festgesetzt. Wird dieser Wert erreicht, dann werden die entsprechenden Fanggebiete gesperrt. Über die Presse werden auch Touristen und Privatleute informiert. Für Schalenweichtiere, die für Konservenherstellung gesammelt werden, beträgt die Grenze 2000 ppb, da beim Sterilisierungsvorgang 70 % des Toxins zerstört werden.

Ähnliche Regelungen treffen für Kanada zu. Der Wert für Schalenweichtiere zur Konservenherstellung ist hier allerdings auf 1600 ppb herabgesetzt (Hashimoto, 1979).

In Österreich ist die Verkehrsfähigkeit von Muschelkonserven dann ausgeschlossen, wenn mehr als 100 ppb nachgewiesen werden (Hellwig et al., 1980).

In der BRD wird der Verkehr mit Schalenweichtieren mittels einer Verordnung wie folgt geregelt: Schalentiere und Schalentiererzeugnisse dürfen als Lebensmittel nicht mehr in den Verkehr gebracht werden, wenn mehr als 400 ppb enthalten sind (Tiergesundheitsdienst, 1988). Die Verordnung besagt ferner, daß gleichartige Sendungen von Schalentieren und Schalentiererzeugnissen nicht zu

beanstanden sind, wenn

- 1) in keiner von 2 Untersuchungsproben, die jeweils aus 5 repräsentativ gezogenen Proben zusammengestellt werden, fettlösliche Algentoxine mittels Rattentest nachgewiesen werden können und
- 2) in keiner von 10 repräsentativ gezogenen Proben fluorimetrisch über 200 ppb wasserlösliche Algentoxine nachgewiesen werden können. Sofern danach begründete Zweifel am Untersuchungsergebnis bestehen, ist der Mäusetest anzuwenden.

6.13.

Literatur

Barrow G I

Microbiological and other hazards from seafoods with
special reference to *Vibrio parahaemolyticus*

Postgrad Med J, 50, 612-619, 1974

Centers for Disease Control

U. S. Department of Health and Human Services

Public Health Service

Foodborne Disease: Annual Summary 1978

Atlanta, Georgia, Nov 1979

Conn N K, Farrand R J

Shellfish Toxicity in Scotland, 1969

Scot Med J, 15, 169-171, 1970

Davio S R

Neutralization of saxitoxin by anti-saxitoxin rabbit serum

Toxicon, 23, 4, 1985

Evans M H

Mechanism of saxitoxin and tetrodotoxin poisoning

Brit med bull, 25, 3, 1969

Halstead B W

Poisonous and Venomous Marine Animals of the World

Darwin Press, Princeton, New Jersey, 53, 1978

Hashimoto Y

Marine toxins and other bioactive marine metabolites

Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 2, 39-53, 1979

Hellwig E, Petuely F

Bestimmung von Saxitoxin in Muschelkonserven

Zeitschr Lebens Unters Forsch, 171, 165-169, 1980

Narahashi T

Mechanism of action of tetrodotoxin and saxitoxin on excitable membranes

Fed Proc, 31, 3, 1972

Onoue Y, Noguchi T, Hashimoto K

Studies on Paralytic Shellfish Poison from the Oyster Cultured in Senzaki Bay, Yamaguchi Prefecture

Bull Jap Soc Sci Fish, 46, 1231-1233, 1980

Schantz E J, Ghazarossian V E, Schnoes H K, Strong F M, Springer J P, Pezzanite J O, Cardy J

The Structur of Saxitoxin

J Am Chem Soc, 97, 5, 1979

Schuett W, Rapoport H

Saxitoxin, the paralytic shellfish poison. Degradation to a pyrrolopyrimidine

J Am Chem Soc, 84, 2266, 1962

Sinell H J

Einführung in die Lebensmittelhygiene

Paul Parey, Berlin, Hamburg, 60-61, 1980

Tiergesundheitsdienst Bayern e. V.

persönliche Mitteilung, 1988

Turnbull P C B, Gilbert R J

Fish and Shellfish Poisoning in Britain.

In: Adverse Effekcts of Foods

Edited by Jelliffe Patrice E F and Jelliffe Derrick B

Plenum Press, New York, London, 297-306, 1982

7.

Fischvergiftung durch Tetrodotoxin und tetrodotoxinähnliche Verbindungen

7.1.

Name

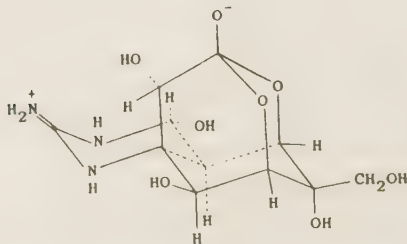
Tahara (1897 in Halstead 1978) hat als erster das rein kristalline Kugelfischgift als Tetrodotoxin bezeichnet. Es wird auch Fugu-Toxin genannt. Der korrekte Ausdruck wäre nach Halstead Tetraodontoxin. Es ist das reine kristalline Kugelfischgift, das von den Fischen der Gattung Tetraodon stammt (Halstead, 1978).

7.2.

Chemische Struktur

Die empirische Formel wird mit $C_{11}H_{17}O_8N_3$ angegeben (Woodward, 1964 in Halstaed, 1978; Torda et al., 1973).

Strukturformel nach Windholz et al. (1983)



7.3.

Beschaffenheit

Bei Tetrodotoxin handelt es sich um Amino-perhydroquinolin. Das Molekulargewicht beträgt 319 (Torda et al., 1973).

Es besitzt eine einzigartige heterozyklische Struktur (Lancet, 1984). Nach Sims et al. (1986) ähnelt die Struktur des Moleküls zum Teil dem Morphin. Das Toxin wurde als erstes von dem japanischen Kugelfisch Fugu (*Sphero-ides*) rubripes isoliert. Das Toxin wird in stark alkalischen bzw. sauren Lösungen zerstört (Evans, 1969). Das Toxin wird nicht durch Kochen zerstört (Lancet, 1984) und ist wasserlöslich (Halstead, 1978).

Hashimoto et al. (1971) isolierten aus *Gobius Criniger* ein Toxin, welches wahrscheinlich identisch mit Tetrodotoxin ist. Der Fisch war verantwortlich für Vergiftungen in Taiwan. Halstead (1967 in Hashimoto et al., 1971) hat allerdings den Fisch in die Klasse der Ciguatoxin-Fische eingegliedert.

7.4.

Vorkommen

Die meisten Fischvergiftungen durch Tetrodotoxin sind auf den Genuß von Kugelfisch zurückzuführen und werden deshalb auch als Kugelfischvergiftung bezeichnet. Dies spielt in Japan und China eine große Rolle. Dieser als Fugu bezeichnete Fisch wird in Japan als Delikatesse betrachtet (Hashimoto, 1979).

In Japan nimmt man das offensichtliche Risiko in Kauf, weil man die sich nach dem Genuß des Fisches einstellenden Effekte besonders schätzt. Diese Effekte beinhalten ein Wärmegefühl, Erröten, geringgradige Parästhesie der Zunge und der Lippen und Euphorie (Davis, 1983).

Etwa 50 Vergiftungsfälle werden jährlich in Japan registriert. 60 - 70 % der Nahrungsmittelvergiftungen sind dort auf Tetrodotoxin zurückzuführen (Hashimoto, 1979).

Die verursachenden Vektoren gehören der Gattung der Tetraodontiformes an. In subtropischen und tropischen Regionen der Erde sind tetraodontiforme Fische ein öffentliches Gesundheitsproblem. Sie kommen zwischen dem 47. Grad nördlicher und südlicher Breite vor. Molas (*Mola mola*, Linnaeus) sind außerdem bis zum 67. Grad nördlicher Breite anzutreffen (Halstead, 1978).

Tetrodotoxin ist in den Eingeweiden und besonders in der Leber und den Ovarien vorhanden. Die Toxizität ist allerdings saisonal abhängig. Die Toxizität korreliert mit dem Fortpflanzungszyklus und ist bei weiblichen Tieren höher. Höchste Toxinwerte findet man kurz vor und während der maximalen Gonadenaktivität (Davis, 1983; Halstead, 1978) im März und April (Hashimoto, 1979).

Die Toxizität des Kugelfisches ist abhängig vom Fischtyp, Geschlecht und Saison. Das meiste Toxin wird in den Gonaden, in der Leber und in der Haut gefunden (Lancet, 1984).

Nach Davis (1983) und Halstead (1978) findet sich das Toxin außer in der Haut, der Leber und den Ovarien auch im Verdauungstrakt. Zu bestimmten Zeiten ist auch die Muskulatur giftig (Halstead, 1978).

Tetraodontoforme sind zwar äußerlich erkennbar, aber es sind keine Merkmale vorhanden, die auf eine eventuelle Giftigkeit schließen lassen (Halstead, 1978).

Bemerkenswert ist der Unterschied im Toxingehalt bei verschiedenen Populationen der gleichen Spezies (Halstead, 1978), aber auch Individuen innerhalb einer Population können unterschiedliche Toxingehalte zeigen (Hashimoto, 1979). Dies mag mit unterschiedlichen Ernäh-

rungsgewohnheiten zusammenhängen. Man nimmt an, daß das Tetrodotoxin über die Nahrung aufgenommen wird oder daß zunächst eine nichttoxische Vorläufersubstanz von Tetrodotoxin über die Nahrung aufgenommen und dann im Fisch zum Tetrodotoxin umgewandelt wird (Halstead, 1978).

Auch wurden toxische Kugelfische sowohl im Salzwasser als auch im Süßwasserfisch gefunden (Halstead, 1978).

Es ist möglich, daß der Kugelfisch zusätzlich zu seiner endogenen Synthese von Tetrodotoxin auch als Vektor von Tetrodotoxin oder Ciguatoxin in Frage kommt (Halstead, 1978).

Fütterungsversuche ergaben, daß Tetrodotoxin von einem Fisch auf den anderen übertragen werden kann. Giftiges Kugelfischfleisch wurde an ungiftige Fische (*Leptocottus armatus*, *Paralabrax clathratus*) verfüttert. Die Tiere wurden innerhalb 10 - 15 Tagen giftig, ohne selbst Schaden zu nehmen (Halstead, 1978).

Kugelfische, die von Menschen gezüchtet werden, enthalten kein Tetrodotoxin (Davis, 1973).

Nach Hashimoto (1979) kann von einigen Kugelfischspezies in der Haut Tetrodotoxin sezerniert werden. Dies kann aber nicht mit letzter Sicherheit bestätigt werden. Bemerkenswert ist außerdem, daß eine schwarze oder blaugrüne Haut von Kugelfischen ungiftig ist, während eine rötlich-braune Haut hoch toxisch ist (Hashimoto, 1979).

7.5.

Wirkungsweise

TTX ist eines der stärksten nichtpeptidischen Neurotoxine (Lancet, 1984). Nach Torda et al. (1973) ist es das stärkste Nichtproteintoxin. Es verhindert die Entstehung von Aktionspotentialen, indem es die spannungsabhängigen Natriumkanäle der erregbaren Nerven- und Muskelzellmembranen blockiert (Lancet, 1984).

TTX ist eine der wirkungsvollsten Substanzen, die die Entstehung von Aktionspotentialen in erregbaren Zellen beeinflussen kann.

Es blockiert den Anstieg der Natriumpermeabilität (Shio-mi et al., 1985) ohne Beeinträchtigung der Kaliumpermeabilität. Es wirkt bei einer sehr niedrigen Konzentration (Hashimoto, 1979). Veratrin wirkt antagonistisch zu TTX im Hinblick auf die Natriumpermeabilität. Die Eigenschaften der Veratrin-Analoga beruhen auf einer Verlängerung der einzelnen Skelettmuskelkontraktionen (Rump et al., 1977).

Im Tierversuch konnte TTX vollständig die Muskelzelldepolarisation von Ciguatoxin umkehren, welche die Natriumkanäle in Muskelzellen öffnet (Gillespie et al., 1986).

Tetrodotoxin wird schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert (Evans, 1969).

Die strukturelle Ähnlichkeit mit dem Morphinmolekül erklärt möglicherweise die narkotische Aktivität von TTX durch Interaktion mit einem Narkoserezeptor (Sims et al., 1986).

Die klinischen Erscheinungen haben ihren Ursprung in der Verteilung im Körper und einer Blockierung der Axone. TTX kann die Nerven mit Acetylcholin als Transmitter blockieren, das sind v. a. die somatischen, die motorischen und die sympathischen Nerven im zentralen, peripheren und autonomen System. TTX wirkt direkt an der Medulla, wo die Chemorezeptoren geschaltet werden und führt zu wiederholtem Erbrechen, was für viele TTX-Vergiftungen typisch ist. TTX verursacht eine Atemdepression durch die direkte Beeinflussung der Medulla oblongata, sowie durch die Blockade der Atemmuskulatur. Bei einer hohen TTX-Konzentration geht das Gift auf die Skelettmuskulatur, glatte Muskulatur und Herzmuskulatur über (Sims et al., 1986). Die einzelnen Wirkungen an den Nerven sind deshalb von besonderer Bedeutung, weil die The-

rapie sich von der einer Curarevergiftung dadurch unterscheidet, daß es nicht direkt am Acteylcholinrezeptor der neuromuskulären motorischen Endplatte wirkt. Für TTX existiert ein eigener Rezeptor (nicht identisch mit dem Rezeptor für Saxitoxin), der sowohl außen an der Zellmembran bei den Natriumkanälen als auch zwischen den Natrium- und Kaliumkanälen lokalisiert ist. Es ist unbekannt, ob diese Bindungsstellen mit denen für Amantadin verwandt sind, denn TTX ist ein Lokalanästhetikum und besitzt einen amantadinähnlichen Teil (Sims et al., 1986).

Entgegen anderer Angaben konnte der Cholinesteraseinhibitor Edrophonium mit Erfolg von Torda et al. (1973) eingesetzt werden. Bei einem Patienten konnte die Gabe Edrophonium während der Erholung die Wiederherstellung der Muskelkraft beschleunigen. Der verbesserte Zustand konnte durch Verabreichung von Neostigmin gehalten werden. Diese Beobachtung unterscheidet sich von der anderer Forscher und bedarf daher einer eingehenderen Studie.

7.6.

Toxizität

Die letale Dosis für eine Maus beträgt bei intraperitonealer Injektion 8 ppb, für einen Goldfisch 10 ppb und für einen Frosch 12 ppb (Hashimoto, 1979).

Die LD₅₀ für Katzen ist 200 ppb (oral), für Mäuse beträgt sie 10 ppb (intraperitoneale Injektion) (Torda et al., 1973).

Nach Evans (1969) beträgt die letale orale Dosis für einen Erwachsenen ca. 1 - 2 mg.

Nach Hashimoto (1979) wird die letale Dosis für den Menschen auf 200 000 Mäuseeinheiten geschätzt. Eine Mäuseeinheit wird hier definiert als das Gewicht einer Maus in Gramm, die durch ein Gramm toxischen Gewebes getötet wird.

Fische, die Träger von Tetrodotoxin sind, besitzen eine hohe Resistenz gegenüber dem Toxin (Hashimoto, 1979).

7.7.

Nachweis

Richtlinien, die die Diagnosestellung erleichtern (Centers for Disease Control, 1979) sind:

- Nachweis von Tetrodotoxin im Fisch oder
- Nachweis ob Kugelfische epidemiologisch in Erscheinung treten.

Der Nachweis wird nach Hashimoto (1979) entweder durch den Mäuse-Test erbracht oder durch den Bioassay. Der Bioassay wird mit dem präparierten Vagus eines Rattenmagens vorgenommen. Er ist weit empfindlicher als der Mäusetest. Die Fähigkeit, die Magenkontraktion zu verhindern, wird als Index definiert. Mitunter wird auch die Abnahme des Aktionspotentials im Nervus ischiadicus eines Frosches bestimmt, als Bestimmungsmethode für TTX-Mengen im Nanomol-Bereich.

Nach Halstead (1978) sind keine gesicherten Daten darüber zu erhalten, daß Tetrodotoxin-Vergiftungen durch Labornachweis diagnostiziert wurde.

7.7.1.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch ist eine Saxitoxinvergiftung abzuklären. Obwohl es sich bei beiden Toxinen um unterschiedliche Substanzen handelt, die außerdem von verschiedenen Organismen gebildet werden, ist ihre toxikologische Wirkung außerordentlich ähnlich, so daß oft eine Unterscheidung nicht möglich ist. Der Haupteffekt

beider Toxine beruht auf Muskelschwäche, die bis zur Lähmung führen kann und auf einer Beeinträchtigung der Sensorik (Evans, 1969).

Auch nach Dufva et al. (1976) sind die Symptome einer Tetrodotoxinvergiftung ähnlich einer Vergiftung mit Ciguatoxin (gastrointestinale, cardiovasculäre und nervöse Beschwerden, Tod durch Atemlähmung).

7.8.

Symptome

Die Inkubationszeit und die Art der Symptome einer Kugelfischvergiftung variieren stark. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 10 - 45 Minuten. Es wurden aber auch 3 Stunden und mehr beobachtet (Halstead, 1978). Die Symptome sind abhängig von der Person und der aufgenommenen Giftmenge. In der Regel sind jedoch Blässe, Parästhesie der Lippen und Zunge, Schwindelgefühl und Ataxie vorhanden. Die Parästhesie wird von den meisten Patienten als ein prickelndes oder stechendes Gefühl empfunden. Sie befällt später Finger und Zehen und schließlich kann sie sich über die Extremitäten ausbreiten. Allmählich geht die Parästhesie in Taubheit über. Es kann sogar der ganze Körper von einer Empfindungslosigkeit betroffen sein. Ist dies der Fall, haben die Patienten das Gefühl als ob ihre Körper schwebten. Hypersalivation, starkes Schwitzen, extreme Schwäche, Kopfschmerzen, Untertemperatur, abnehmender Blutdruck und ein schneller schwacher Puls sind normalerweise frühe Anzeichen. Manchmal sind auch gastrointestinale Symptome vorhanden. Während der Initialphase sind die Pupillen verkleinert, später entsteht Mydriasis. Mit fortschreitender Erkrankung werden die Augen starr und der Pupillar- und Corneareflex fehlen. Mit Eintritt der Parästhesie kommt es auch bald zu respiratorischer Insuffizienz und Zyanose. Mus-

kelzuckungen nehmen zu und eine schlaffe Lähmung kann folgen. Meist tritt zuerst eine Lähmung im Rachen und Larynx auf, begleitet von Aphonie, Dysphagie und vollständige Aphagie. Schließlich tritt durch Paralyse der Extremitätenmuskulatur Bewegungsunfähigkeit ein. Kurz vor dem Tod werden die Augen glasig. Meistens bleibt der Patient bei Bewußtsein und die geistigen Fähigkeiten sind bis kurz vor dem Tod unbeeinträchtigt (Halstead, 1978).

Nach Lancet (1984) ist die Inkubationszeit relativ kurz. Als Initialsymptome treten prickelnde und stechende Gefühle in Gesicht und Gliedmaßen auf. Später kann es zu Ataxie, Gefühllosigkeit und Paralyse des gesamten Körpers kommen. Respiratorische Insuffizienz und Tod können folgen. Starkes Schwitzen, Hypothermie und Hypotension setzen ein. Wenn der Tod eintritt, dann meist innerhalb von 24 Stunden aufgrund einer Atemlähmung. Die Patienten bleiben bis kurz vor ihrem Tod bei Bewußtsein. Opfer von Kugelfischvergiftungen wurden versehentlich als tot erklärt (im Leichenschauhaus aufgewacht) (Lancet, 1984; Halstead, 1978).

Der Tod tritt bei hochgradigen Vergiftungen innerhalb $1\frac{1}{2}$ Stunden auf, meistens jedoch innerhalb 4 - 6 Stunden (Halstead, 1978; Hashimoto 1979), spätestens nach 8 Stunden (Hashimoto, 1979) bzw. 24 Stunden (Halstead, 1978). Es wurden Fälle bekannt, in denen die Patienten innerhalb von 17 Minuten nach Fischgenuß starben (Halstead, 1978).

7.9.

Therapie

Tetrodotoxin wirkt nicht antigen.

Angezeigt ist die orale Gabe von Medizinalkohle (10 g), Atropin (i.v./i.m., 0,5 mg) bei Bradykardie, physiolo-

gische Kochsalzlösung (i.v., 60 bis 100 ml/Stunde) und eine Kalium-Substitution. Auch eine Magenspülung ist sinnvoll (Sims et al., 1986).

Im fortgeschrittenen Stadium ist eine künstliche Beatmung und die Erhaltung eines konstanten Blutdrucks notwendig. Von Erfolgen mit Epinephrin und hinterher Hypophysenextrakt wurde berichtet. In schwersten Fällen stirbt der Patient trotz künstlicher Beatmung an Hirn-Ödem (Halstead, 1978).

Nach Torda et al. (1973) sind drei wesentliche Punkte bei der Therapie zu beachten:

- Freihalten der Luftwege, Aufrechterhaltung der Atmung,
- Stabilisierung des Kreislaufs und der Nierenfunktion
- und Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

Kohle bzw. Magenspülung sind in jedem Fall bis 3 Stunden nach Giftaufnahme gerechtfertigt.

Bei bewegungsunfähigen Patienten müssen diese stündlich zur Verhinderung von Druckstellen gedreht werden. Der Einsatz von Analeptika, Vitamin B₆ und Calcium könnte einen Effekt auf die Entstehung der Aktionspotentiale haben.

Eine Verabreichung von Emetika (Apomorphin), Laxantien und Enema sind in den ersten Stunden nach Giftaufnahme sinnvoll (Halstead, 1978).

Untersuchungen von Kombinationspräparaten zur Therapie aus Naloxon und Cystein sollten ebenso wie die Entwicklung eines spezifischen Antagonisten für TTX, z.B. aus monoklonalen Antikörpern, dringend erfolgen (Sims et al., 1980).

7.10.

Prophylaxe

In Japan soll man Kugelfisch nur in einem first class Restaurant essen, das einen speziellen Koch mit Lizenz beschäftigt.

Da es für den Verbraucher keine verlässlichen Methoden gibt, festzustellen, ob Fische toxisch sind oder nicht, sollte man ungeachtet der Spezies alle Eingeweide und die Haut und Gonaden grundsätzlich entfernen, da die nichttoxischen Hoden oft mit den toxischen Ovarien verwechselt werden (Halstead, 1978).

Die sicherste Methode, sich vor einer Vergiftung zu schützen, ist das Nichtverzehren aller tropischen Formen, da Tetrodotoxin auch durch Erhitzung (Kochen, Sterilisierungsvorgänge) nicht zerstört werden kann. Sofern tropischer Fisch doch gegessen wird, soll man den gefangenen Fisch sofort ausweiden und nur das Fleisch verwenden. Dieses soll in Streifen geschnitten, 3 - 4 Stunden gewässert, zwischendurch ausgedrückt und das Wasser gewechselt (Gift ist wasserlöslich) werden.

Da durch Tetrodotoxin keine Immunität ausgebildet wird, besteht das Risiko immer wieder bei erneutem Verzehr.

7.11.

Besonderheiten

Tetrodotoxin ist Bestandteil von Woodo-Zaubergetränken (Davis, 1983; Lancet, 1984).

7.12.

Kasuistik

Sims et al. (1986) beschreiben einen milden Vergiftungsfall eines 45 Jahre alten Patienten. Der Patient aß gekochte Kugelfischleber. 6 Stunden nach der Mahlzeit kam es zu Diarrhoe, 10 Stunden nach der Mahlzeit kam es zu Vomitus und 13 Stunden nach der Mahlzeit entwickelte sich eine generalisierte Parästhesie, ein prickelndes Gefühl an den Händen, eine generalisierte Muskelschwäche, Parästhesie an Lippe und Zunge, eine leichte Diaphorese und Myalgie. 24 Stunden nach der Mahlzeit wurde er mit Atropin (0,5 mg i. v.) und physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Im Krankenhaus zeigten sich Hypotension, Bradykardie und Hyporeflexie mit progressivem Charakter und Atembeschwerden.

7.13.

Literatur

Centers for Disease Control
U. S. Department of Health and Human Services
Public Health Service
Foodborne Disease: Annual Summary 1978
Atlanta, Georgia, Nov 1979

Davis E W
The Ethnobiology of the Haitian Zombi
J Ethnopharm, 9, 85-104, 1983

Durfra E, Loison G, Holmsted B
Duboisia myoporoides: native antidote against ciguatera
poisoning
Toxicon, 14, 55- 64, 1976

Evans M H
Mechanism of Saxitoxin and Tetrodotoxin poisoning
Brit med bull, 25, 263-267, 1969

Gillespie N C, Lewis R J, Pearn H J, Bourke A T C,
Holmes M J, Bourke J B, Shiels W J
Ciguatera in Australia
Med J Austr, 145, 584-590, 1986

Halstead B W
Poisonous and Venomous Marine Animals of the World
Darwin Press, Princeton, New Jersey, 1978

Hashimoto Y
Marine toxins and other bioactive marine metabolites
Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 2, 70-91, 1979

Hashimoto Y, Noguchi T

Occurrence of a Tetrodotoxin-like Substance in a Goby
Gobius Criniger

Toxicon, 9, 79-84, 1971

N N

Puffers, gourmands, and zombification

Lanc, 2, 1220-1221, 1984

Narahashi T

Mechanism of action of tetrodotoxin and saxitoxin on
excitable membranes

Fed Proc 31, 1124-1132, 1972

Rump S, Rabsztyn T

Effects of some veratrine-like agents on the muscular
blocking action of Tetrodotoxin

Toxicon, 15, 521-528, 1977

Shiomi K, Inaoka H, Yamanaka H, Kikuchi T

Detection of tetrodotoxin-like compounds in two species
of puffer fishes (*Lagocephalus lunaris lunaris* and *Fugu
niphobles*)

Toxicon, 23, 331-336, 1985

Sims J K, Ostman D C

Pufferfish Poisoning: Emergency Diagnosis and Management
of Mild Human Tetrodotoxication

Ann Emerg Med, 15, 1094-1098, 1986

Torda T A, Sinclair E, Ulyatt D B

Puffer Fish (Tetrodotoxin) Poisoning Clinical Record and
Suggested Management

Med J Austr, 1, 599-602, 1973

Windholz M

The Merck Index

An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals
Rahway, New Jersey, Tenth Edition, 1983

Woodward R B

The structure of tetrodotoxin

Pure Appl Chem, 9, 49-74, 1964

8.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die Auswertung der einschlägigen Literatur über Fischvergiftungen beim Menschen dar. Die Literatur wurde bis einschließlich 1988 berücksichtigt. Besprochen werden: Vergiftung durch Quecksilber, Clostridium botulinum, Scombrototoxin, Ciguatotoxin, Saxitoxin und Tetrodotoxin. Schwerpunktmäßig werden bei allen Kapiteln Vorkommen, Wirkungscharakter, Diagnose, Symptome und Therapiemöglichkeiten abgehandelt. Hinzu kommt je nach Bedeutung die Prophylaxe, die für die einzelnen Risikogruppen zum Teil sehr unterschiedlich ist. Es wird auch auf Nachweisverfahren und ebenso auf die zulässigen Grenz- und Richtwerte eingegangen. Für die besprochenen Giftgruppen kann zusammenfassend folgendes gesagt werden:

1) Quecksilber

Aufgrund industrieller Verschmutzung hat Quecksilber in Lebensmitteln eine weltweite Bedeutung erlangt. Es sind sowohl Süßwasser- wie auch Seefische Vergiftungsquellen. Dabei handelt es sich meist um eine Methylquecksilbervergiftung. Hohe Dosen und lange Einwirkung von Quecksilber führen zu irreversiblen Schäden. Da keine pathognomonische Zeichen vorhanden sind, kann die Diagnose nur durch den Nachweis von Hg (Haar, Blut, Urin) zusammen mit einer klinischen Befunderhebung (v. a. neurologische Zeichen) als gesichert gelten. Eine spezifische Behandlung ist möglich. Für Fisch- und Fischprodukte werden von der FAO/WHO Höchstwerte empfohlen.

2) *Costidium botulinum*

Botulismus ist eine der gefährlichsten bakteriell bedingten Lebensmittelvergiftungen bedingt durch die Produktion eines Neurotoxins.

Weltweit hat Botulismus keine große Bedeutung. Betroffen sind in erster Linie vom Fischfang lebende Bevölkerungsgruppen, aufgrund ihrer spezifischen Art der Nahrungsbereitung und Lagermethoden.

Auch hier sind es sowohl Süß- als auch Seewasserfische. Die Diagnose wird durch den Toxinnachweis und die meist gastrointestinalen Symptome gestellt. Eine Therapie ist aussichtsreich bei rechtzeitiger Behandlung mit Antitoxin. In der BRD besteht bei Verdacht Meldepflicht nach dem Bundesseuchengesetz.

3) Scombrototoxin

Scombrototoxismus stellt ein weltweites Problem dar, v. a. in Ländern, wo bestimmte Arten von Fisch (Makrelen- und Thunfischartige) häufig gegessen werden. Das Toxin entsteht in unsachgemäß haltbar gemachtem Seefisch durch Enzyme des Fischfleisches und v. a. durch Bakterien. Vermutlich handelt es sich um einen Komplex aus verschiedenen Substanzen.

Die Diagnose wird durch den Histaminnachweis im Fisch und die typischen Symptome gestellt. Nur in schwereren Fällen ist eine Therapie mit Antihistaminika notwendig. Als gesetzliche Maßnahme wurden Grenzwerte in Fisch- und Fischprodukten festgesetzt.

4) Ciguatoxin

Es handelt sich um ein komplexes Toxin, dessen endgültige Definition noch nicht feststeht und in bestimmten Seefischen gefunden wird. Das Toxin wird von Dinoflagellaten produziert. Der Nachweis wird durch den Tierversuch geführt. Sowohl neurologische als auch gastrointestinale Symptome können auftreten. Es ist nur eine symptomati-

sche Therapie möglich.

5) Saxitoxin

Bei dieser Vergiftung handelt es sich meist um ein saisonales und regionales Problem, aber auch weltweite Verbreitung durch Importe ist möglich. Die Vergiftung kann nach Genuß von bestimmten toxinhaltigen Muscheln entstehen. Die Vergiftung wird wahrscheinlich durch mehrere toxische Komponenten ausgelöst. Das Toxin ist eines der gefährlichsten Nichtproteintoxine und wird von Dinoflagellaten produziert. Es ist nur eine symptomatische Therapie möglich. Gesetzliche Höchstwerte sind festgelegt.

6) Tetrodotoxin

Es handelt sich um ein Neurotoxin (eines der stärksten nichtpeptidischen), welches meist auf den Genuß von Kugelfisch zurückzuführen ist. Dies stellt v. a. in Japan und China ein Problem dar. Der Nachweis kann mit dem Bioassay geführt werden. Es ist nur eine symptomatische Therapie möglich.

9.

Schlussbetrachtung

Es ist zwar grundsätzlich durch jede Fischart eine Fischvergiftung möglich. Es gibt auch keinen von vorneherein unbedenklichen Fisch. Aber es gibt bestimmte Spezies, davon zusätzlich u. U. bestimmte Altersgruppen und bestimmte Populationen, bei denen eine besondere Aufmerksamkeit erforderlich ist. Zudem sind jahreszeitliche Unterschiede und andere Klimafaktoren als Risikofaktoren zu beachten. Diese Aussagen betreffen zunächst nur den lebenden Fisch. Die verschiedenen Zubereitungsarten und Verzehrsgewohnheiten bewirken eine recht unterschiedliche Risikoerhöhung (Botulismus, Scombrotismus). Es gibt eine Reihe von Fischvergiftungen, die selbst durch aufwendige Hygienemaßnahmen im Lebensmittelbereich nicht ohne weiteres zu verhindern sind (Ciguatoxin, Saxitoxin, Tetrodotoxin).

Ähnlich sind auch die Vergiftungsfälle zu beurteilen, die durch Umweltbelastung verursacht werden. Ein typischer Vertreter dieser Gruppe ist die Quecksilbervergiftung, die weder durch spezielle Hygienemaßnahmen, noch durch bestimmte Bearbeitungs- und Zubereitungsverfahren zu vermeiden ist.

Während die Vergiftungen durch Umweltbelastungen zunehmen, gibt es auch solche Fälle, bei denen der Zusammenhang zwischen einem Vorgang in der Umwelt und der Gefährdung durch Fischgenuß seit Generationen bei der betroffenen Bevölkerung bekannt ist und nicht im gleichen Maß wie die allgemeine Umweltbelastung steigt.

Generell kann davon ausgegangen werden, daß bei all den Vergiftungen, die durch die Akkumulation eines Stoffes

im Körper verursacht werden, alte Fische ein größeres Gefahrenpotential darstellen als jüngere Altersgruppen. Von ein und derselben Vergiftung sind häufig sehr unterschiedliche Bevölkerungsgruppen bedroht. Man kann die Gruppe der Fischer, der dazugehörigen einheimischen Bevölkerung und der Gruppe der Reisenden, gegenüberstellen. Alle die Personengruppen, die den Fisch fangfrisch verwerten, sind von Botulismus und Scombrottoxismus nur in sehr geringem Maß bedroht. Die Verbraucher aber, die den Fisch erst nach einem längeren Transport, ggf. ohne geschlossene Kühlkette erhalten, sind besonders gefährdet. Wird der Fischfang nur saisonal betrieben, und außerhalb der Fangsaison von den Fischern konservierter Fisch verzehrt, so sind die beiden genannten Gruppen gleich gefährdet.

Touristen und andere Reisende sind meist durch die Unkenntnis der örtlichen Verzehrsgewohnheiten zusätzlich bedroht. Hinzu kommt, daß durch die mangelnde Erfahrung im Umgang mit den landesüblichen Lebensmitteln, eine richtige Einschätzung im Hinblick auf Frische oder andere Kriterien oft nicht möglich ist. Dies trifft insbesondere bei Ciguatoxin, Tetrodotoxin und Saxitoxin zu. Eine besondere Gefahr ergibt sich für diese Personengruppe noch dadurch, daß etwaige Krankheitserscheinungen u. U. erst im Heimatland auftreten. Dann wird die Diagnose wie auch die Therapie deshalb erschwert, weil der Patient selbst den Zusammenhang zu dem Fischverzehr nicht herstellt, der behandelnde Arzt jedoch mit Symptomen konfrontiert ist, die recht unspezifisch sein können.

Durch den Export von Fisch- und Muschelkonserven wird die Gefahr einer Vergiftung z. B. durch Saxitoxin, noch zusätzlich auf die importierenden Länder ausgedehnt. Hinsichtlich der Diagnose bestehen ähnliche Probleme wie bei den zurückgekommenen Touristen aus den jeweiligen Ländern.

Von den gemachten Ausführungen lassen sich verschiedene Konsequenzen ableiten. So vielfältig wie diese Schlußfolgerungen sind, so verschieden sind auch die Zielgruppen dafür. Die Forschungsergebnisse müssen auf verschiedenen Wegen zum Tragen kommen. Die einzelnen Verbrauchergruppen müssen unterschiedlich angesprochen werden. In den Ländern, wo der Fisch angelandet wird und zum Verzehr gelangt, müssen die Erkenntnisse durch lokale Multiplikatoren volksnah agieren. In den Ländern, aus denen die Touristen stammen, könnte dagegen eine wirkungsvolle Aufklärung durch Reisebüros oder durch Automobilclubs erfolgen. Die modernen Medien treten bereits seit einiger Zeit mit speziellen Sendungen für solche Zielgruppen, engagiert auf. Die direkte Aufklärung der einzelnen Verbraucher ist zwar unbedingt erforderlich, aber keineswegs ausreichend. Es sind gleichzeitig verstärkte und gezielte Überwachungsmaßnahmen, regional und überregional notwendig. Diese Überwachungsmaßnahmen dürfen sich nicht etwa auf den Giftnachweis oder die Warnung vor belastetem Material beschränken, vielmehr muß die Überwachung so aufgebaut sein, daß eine Kontamination, sofern überhaupt möglich, bereits verhindert wird. Eine Quecksilbervergiftung ist langfristig nur durch die Verringerung des Schadstoffeintrags zu erreichen. Eine konsequente Überwachung der entsprechenden Einleiter ist folglich unabdingbar. Dazu ist eine Zusammenarbeit von Lebensmittelüberwachung, Polizei, Umweltschutzbehörden, Wasserwirtschaftsamt u. ä. anzustreben. Diese Zusammenarbeit muß, wenn sie effektiv sein soll, in der Bundesrepublik nicht nur länderübergreifend sein. Eine enge internationale Verflechtung macht eine internationale Behandlung solcher Fälle notwendig. Erkenntnisse über Vergiftungen wie auch neue Forschungsergebnisse stehen dadurch einer größeren Personengruppe und überdies schneller zur Verfügung. Gerade für ein EG-Mitgliedsland ist auch auf der Ebene der Gesetzgebung

eine einheitliche internationale Problemlösung anzustreben. Denn der Fortschritt der Technik ermöglicht immer genauere Nachweisverfahren und Rückhaltmöglichkeiten. Dem muß mit schärferen Grenzwerten Rechnung getragen werden. Drittländer sollten weitgehend in diese Regelungen mit einbezogen werden.

Langfristig wird es nach bisherigen Erkenntnissen so sein, daß die Umweltbelastung die Gewinnung des Lebensmittels Fisch aus dem Meer immer mehr einengt. Es werden in den Statistiken somit die Vergiftungsfälle, die auf mangelnder Hygiene beruhen, relativ abnehmen. Die Möglichkeiten, hygienische Verhältnisse sicher zu stellen, nehmen überdies mit dem technischen Fortschritt und mit dem Ausbildungsgrad der beteiligten Personen zu. Es ist deshalb Zeit, daß man, wo immer es technisch und wirtschaftlich möglich ist, vom Fischfang auf See abgeht, und sich der Fischproduktion unter weitgehend kontrollierten Bedingungen zuwendet. Die Entwicklung der allgemeinen Landwirtschaft wie auch der Süßwasserfischproduktion kann dabei Wege aufweisen. Erste Schritte werden bereits in Norwegen, Israel, der Sowjetunion und in vielen asiatischen Ländern getan. Dort werden geradezu Fischfarmen angelegt, und ein entsprechendes Management kann bei einem vertretbaren Aufwand die Versorgung der Bevölkerung mit einem unbedenklichen Lebensmittel übernehmen.

10.

Summary

POISONING BY CONSUMPTION OF FISH AND SHELLFISH CONTAINING POISON AND/OR TOXIN

The preceding thesis represents the analysis of the literature relevant to human diseases caused by consumption of fish. Literature has been covered up to 1988 inclusive. Discussion includes poisoning by mercury, clostridium botulinum, scombrotoxin, ciguatoxin, saxitoxin and tetrodotoxin.

Emphasis has been put on incidence, effects, diagnosis, symptoms and therapie in all chapters. Prophylaxis has been considered additionally, according to its importance, with partly great differences between the individual endangered groups.

Methods of detection as well as permissible limiting values respectively approximate values have been dealt with, too. Summing up all facts, following can be said about the discussed groups of poison:

1) Mercury

In consequence of industrial pollution, mercury has gained global importance. Fresh-water fish as well as salt-water fish may be sources of poisoning for human beings with poisoning by methyl mercury dominating above all.

High doses and long-term exposition of mercury result in irreversible defects. As there don't exist any pathog-nomonic signs, diagnosis can be considered as sure only after detection of mercury (hair, blood, urine) in combination with clinical findings (above all neurologic

signs). Specific medical treatment is possible.

Maximum values for fish and fish products are recommended by FAO/WHO.

2) Clostridium botulinum

Botulism is one of the most dangerous kinds of bacterially caused food-poisoning by production of a neurotoxin. Botulism doesn't have any big global importance. Especially those population groups are concerned who earn a living by fishing, i. e. due to their specific methods of preparing and storing food. In this case, too, poisoning is caused by consumption of fresh-water fish as well as salt-water fish.

Diagnosis is made by detection of toxin and the mostly gastrointestinal symptoms. Therapy is promising if medical treatment with antitoxin starts in time.

According to the federal epidemic law, botulism is subject to notification upon suspicion in West Germany.

3) Scombrototoxin

Scombrototoxism represents a world-wide problem, particularly in those countries where certain kinds of fish (mackerel, tunny) often are consumed. The respective toxin is produced in improperly preserved salt-water fish by enzymes existing in fish-flesh and above all by bacteria. Presumably a complex of different substances is involved.

Diagnosis is made by detection of histamine in the fish and observation of the typical symptoms. Only in more serious cases therapy with antihistamine is necessary. Legal measures have been taken by fishing limiting values in fish and fish products.

4) Ciguatoxin

This type of toxin is a complex one, the final definition of which has not yet been agreed upon. It is found

in certain kinds of salt-water fish and is produced by dinoflagellates.

Proof is made by animal tests. There may ensue neurologic as well as gastrointestinal symptoms. Only a symptomatic therapy is possible.

5) Saxitoxin

This type of poisoning represents a mostly seasonal and regional problem, however, it may be spread all over the world by imports and follows the consumption of certain kinds of toxic shellfish. Poisoning probably is caused by several toxic components. This toxin ranks among the most dangerous non-protein types of toxin and is produced by dinoflagellates.

Only a symptomatic therapy is possible. There have been fixed legal limiting values.

6) Tetrodotoxin

Poisoning is caused by a neurotoxin (belonging to the strongest non-peptidic ones) mostly after consumption of puffer fish. This problem exists mainly in Japan and China.

Proof can be made by means of bioassay. Symptomatic therapy only is possible.

Lebenslauf

Am 8. Mai 1957 wurde ich, Edeltraud Feneis geb. Bauer, als einziges Kind von Johann Bauer und Edeltraud Bauer geb. Hamann in Neustadt/Donau geboren.

Von 1963 - 1970 besuchte ich die Volksschule in Neustadt/Donau.

Anschließend verbrachte ich vier Jahre im Internat der Mädchenrealschule "St. Anna" in Riedenburg, wo ich im Jahre 1974 die Mittlere Reife erlangte.

1974 trat ich in das wirtschafts-wissenschaftliche Adolf-Weber-Gymnasium in München ein, wo mir 1978 die Allgemeine Hochschulreife zuerkannt wurde.

Von 1978 - 1980 stand ich in Ausbildung als Tierarzt-helferin in der tierärztlichen Klinik Dr. Knecht in Grünwald. Nach der Prüfung zur Tierärzthelferin war ich in der Klinik ein weiteres Jahr beschäftigt.

Ab Wintersemester 1981/82 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich 1987 die Tierärztliche Prüfung ablegte. Die Approbation als Tierärztin wurde mir im Jahre 1987 vom Bayerischen Staatsministerium erteilt.

Die vorliegende Dissertation habe ich im Sommersemester 1987 bis zum Wintersemester 1988/89 im Tox-Center München e. V. angefertigt.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Daunderer herzlich für die Überlassung des Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Schmid für die großzügige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

